

**TESIS DOCTORAL: PREVENCIÓN DE RECAÍDAS EN PRIMEROS  
EPISODIOS PSICÓTICOS: ANÁLISIS COMPARATIVO DE EFECTIVIDAD  
PSICOFARMACOLÓGICA.**



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO: MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

Doctorando: **Marcos Gómez Revuelta**

Director: **Prof. Benedicto Crespo Facorro**

Codirector: **Prof. José María Pelayo Terán**

Santander, 2020



*A MI MADRE, VISI*

*A TI, AMOR*

*A VÍCTOR, SANDRA Y MIGUEL*

*A PAPÁ, ALLÁ DONDE ESTÉS*

# AGRADECIMIENTOS

He sido un privilegiado de haber tenido el placer de compartir esta larga “gestación” junto a Benedicto Crespo Facorro y a José María Pelayo Terán. Gracias y mil veces gracias por haber hecho de este viaje iniciático, una experiencia tan enriquecedora. Me llevo muchas cosas, pero lo fundamental es el contagio de vuestra pasión por la investigación, que como me habéis mostrado, puede continuar creciendo con el paso de los años (que ya os van cayendo, aunque todavía no sois tan mayores...). La distancia en kilómetros nunca se notó y siempre he sentido vuestra cercanía y disponibilidad cuando lo he necesitado. No sería justo no hacer una mención especial a Bene por la confianza y las oportunidades que me ha dado desde mi primera rotación como residente, el tiempo que ha dedicado a que aprenda en lo clínico y humano y a que me inicie como investigador: Gracias.

Otras dos personas que merecen dedicatoria son María Juncal y Javier Vázquez, dos compañeros cercanos cuya participación ha sido imprescindible para la culminación de este proyecto. Gracias por la ayuda, la docencia y la meticulosidad con la estadística, María. Y a ti, Javier, por el apoyo cercano, el optimismo, la empatía y la visión crítica. Esta tesis es muy “vuestra”.

Me gustaría agradecer también al resto del equipo PAFIP, especialmente, a Víctor Ortiz por su participación en estos estudios en el procesamiento de datos y el análisis estadístico. El día que quites el cartel de “Humans: Go away” de tu mesa, te daré un abrazo agradecido.

Con todo, es importante resaltar que nada de esto tendría sentido sin los grandes protagonistas de esta historia: los pacientes y sus familias. Solo ellos saben cuánto sufren las consecuencias de esta enfermedad y no hay nada tan gratificante como su sonrisa y su bienestar. Nunca se nos debe olvidar por quiénes hacemos investigación clínica. A ellos, gracias por su paciencia y por permitirnos seguir avanzando en el conocimiento.

Y hablando de paciencia: gracias a mi familia por su enorme comprensión en este camino tan bonito que estamos emprendiendo con esta tesis. Gracias por aguantarme y acompañarme.



# TABLA DE CONTENIDOS

## 1. Introducción: La Esquizofrenia

- 1.1. Concepto y epidemiología: .....pág. 11.
- 1.2. Etiopatogenia de la esquizofrenia: . .....pág. 13.
- 1.3. Curso Clínico: .....pág. 18.
- 1.4. El tratamiento psicofarmacológico en la esquizofrenia: .....pág. 23.

## 2. Justificación de la investigación

- 2.1. Limitaciones de estudios previos: .....pág. 37.

## 3. Objetivos e hipótesis

- 3.1. Objetivos: .....pág. 38.
- 3.2. Hipótesis: .....pág. 39.

## 4. Material y métodos

- 4.1. Ámbito del estudio .....pág. 42.
- 4.2. Muestra del estudio .....pág. 43.
- 4.3. Diseño de la tesis doctoral .....pág. 44.
- 4.4. Evaluación clínica ... .....pág. 46.
- 4.5. Tasa de discontinuación y tiempo medio hasta la discontinuación.....pág. 48.
- 4.6. Análisis estadístico .....pág. 50.

## 5. Resultados

- 5.1. Primer estudio .....pág. 52.
- 5.2. Segundo estudio .....pág. 54.

6. Publicaciones.....	pág. 61.
7. Discusión .....	pág. 86.
8. Limitaciones .....	pág. 91.
9. Conclusiones .....	pág. 93.
10. Bibliografía .....	pág. 96.
11. Línea de investigación actual .....	pág. 113.

## **LISTADO DE ABREVIATURAS:**

**AMPA:** Receptor glutamatérgico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

**BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale.

**CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica.

**CPZeq:** Equivalentes de clorpromazina.

**DSM-IV-TR/DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th/5th edition.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**LAIs:** Long-acting injectables (Inyectables de larga duración).

**MAHC-I:** Major Histocompatibility Complex Type I (Complejo mayor de histocompatibilidad tipo-I).

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PEP:** Primer episodio de psicosis.

**SANS:** Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

**SAPS:** Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

**SCID-I:** Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders.

**SGAs:** second-generation antipsychotics (Antipsicóticos de segunda generación).





## SUMMARY:

Schizophrenia represents a first-rate problem in terms of social and health burden. It is compulsory to persevere in the acquisition of new research which let clinicians to diminish its global impact in the future. The development of appropriate psychopharmacological, psychological, and psychosocial approaches may provide patients and caregivers with instruments to optimize the outcome of this disease. A poor outcome is usually determined by the presence of an increasing number of relapses. Furthermore, relapse rates are amongst the most reliable predictors for a poor outcome in schizophrenia. In consequence, it is necessary to prevent relapses and reduce the duration of active psychosis to modify a deteriorating course of the illness. A higher rate of treatment discontinuation during early phases of psychosis is acknowledged as the main predictor for relapse. Thus, preventing treatment discontinuation has been appointed as a critical target which can impact on modifying the course of the disease. This work aims to assess the effectiveness (we measured all-cause discontinuation rates and mean time to discontinuation; two proxy measures for effectiveness) of different antipsychotic treatments during a three-year follow-up period. We aim to identify which treatment fits better with the ultimate goal of achieving an improvement in terms of global outcome in schizophrenia.

# 1. INTRODUCCIÓN: La Esquizofrenia.

## 1.1 Concepto y Epidemiología

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave que se enmarca en el conjunto de los trastornos psicóticos, cuya presentación y desarrollo son heterogéneos y que genera un profundo impacto tanto a nivel individual como social (Benedicto Crespo-Facorro, 2019).

El término psicosis deriva del griego y hace alusión a una “condición anormal de la mente” (J. A. Lieberman & First, 2018). Los síntomas positivos (delirios, alucinaciones, desorganización del pensamiento y del habla, conductas psicomotrices anómalas) comprenden, junto con los síntomas negativos (apatía, abulia, aislamiento social, aplanamiento afectivo y alogia) los dos pilares principales para el diagnóstico de la esquizofrenia, a los que se pueden incorporar manía, depresión y deterioro cognitivo y / o social para refinar la precisión diagnóstica (Millan, Fone, Steckler, & Horan, 2014; Tandon et al., 2013)

La heterogeneidad de la esquizofrenia se refleja en el reconocimiento del DSM-5 de numerosos diagnósticos relacionados en todo el denominado “espectro de la esquizofrenia”, como el trastorno esquizoafectivo, los trastornos psicóticos no especificados, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve o el trastorno esquizotípico de la personalidad (Heckers et al., 2013; McGorry, 2011; Tamminga et al., 2014). Además, algunas autoridades consideran que las psicosis yacen en un continuum con la normalidad: episodios psicóticos “menores” pueden ser experimentados transitoriamente por individuos "sanos", muchas veces, sin asociar la angustia propia de las psicosis que alcanzan un rango patológico (J. A. Lieberman, Small, & Girgis, 2019). Por otra parte, episodios psicóticos graves pueden ocurrir en el trastorno bipolar o la depresión con síntomas psicóticos y ciertos episodios también están asociados con el uso recreativo de agentes que provocan o imitan ciertos síntomas similares a la esquizofrenia como es el caso del cannabis, los derivados anfetamínicos, la cocaína, determinados alucinógenos o la ketamina (Millan et al., 2016).

El riesgo de presentar esquizofrenia a lo largo de la vida es del 0,9% (Perälä et al., 2007). Los estudios más recientes sitúan la mediana de incidencia en 15,2 por 100.000 habitantes (siendo el percentil 10 de 7,7 por 100.000 habitantes y el percentil 90 de 43,0 por 100.000 habitantes) (Kirkbride et al., 2012; McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Esta importante variabilidad se debe a la amplia heterogeneidad de los trastornos psicóticos y a la propia variabilidad metodológica de los estudios y disminuye si los criterios diagnósticos son más estrictos, por ejemplo, si se tienen sólo en cuenta los primeros episodios psicóticos (PEPs) no afectivos (Baldwin et al., 2005). Se ha sugerido que los varones tienen una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia, describiéndose una razón de tasa de incidencia de 1,4 frente a las mujeres (Aleman, Kahn, & Selten, 2003; McGrath et al., 2008), dato que también fue replicado en Cantabria donde se encontró una razón de tasa de incidencia del 1,6 (IC 95%: 1,19-2,19) (José M. Pelayo-Terán et al., 2008). Asimismo, se ha descrito una asociación significativa entre una serie de variables sociales como la emigración, la residencia en zonas urbanas, la época de nacimiento o la latitud. Estas variables parecen estar potencialmente vinculadas a factores psicológicos, sociales y biológicos generadores de estrés y desintegración social, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar esquizofrenia (Cantor-Graae & Selten, 2005).

## 1.2. Etiopatogenia de la Esquizofrenia:

### 1.2.1. Una hipótesis integradora: Genética, neurodesarrollo, ambiente y cognición.

Los PEP son el resultado de procesos patológicos cuyo origen o etiología radica en la compleja interacción entre múltiples genes y factores ambientales en distintas etapas del neurodesarrollo. Tal es la complejidad, que se puede concluir que no existen dos pacientes con el mismo riesgo de desarrollar un PEP, ni siquiera en el caso de gemelos univitelinos (Fatemi & Folsom, 2009; Gratten, Wray, Keller, & Visscher, 2014; Senthil, Dutka, Bingaman, & Lehner, 2017).

El modelo etiopatogénico más aceptado hoy en día es un modelo integrador (Harrison & Weinberger, 2005; Howes & Murray, 2014) tal y como se describe gráficamente en la imagen.

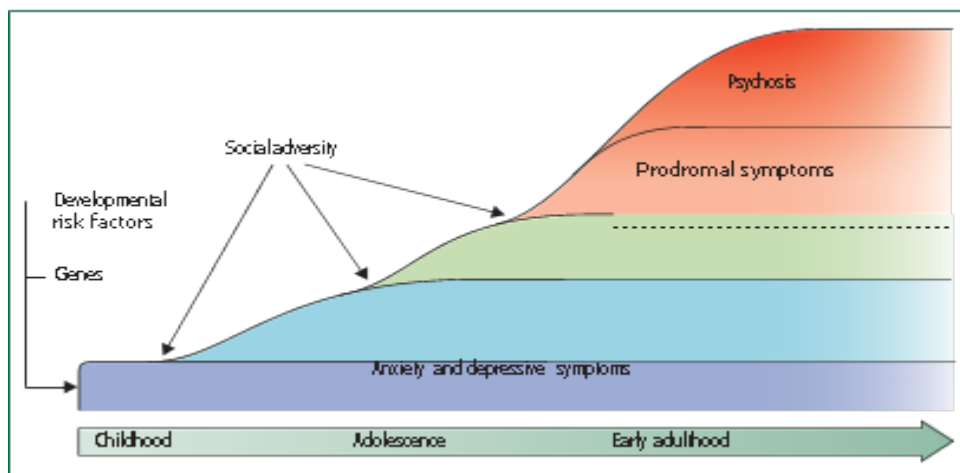


Figura 1. Esquizofrenia: La hipótesis socioevolutiva. (Howes&Murray, 2014)

Este modelo combina aspectos de la hipótesis dopaminérgica, del neurodesarrollo y sociodesarrollo con teorías cognitivas. En primera instancia, la desviación del desarrollo secundaria a variantes genéticas, los riesgos para el cerebro en edad fetal y en la primera fase del neurodesarrollo y la adversidad social en la primera infancia, interrumpen el desarrollo y sensibilizan el sistema dopaminérgico (figura 2).

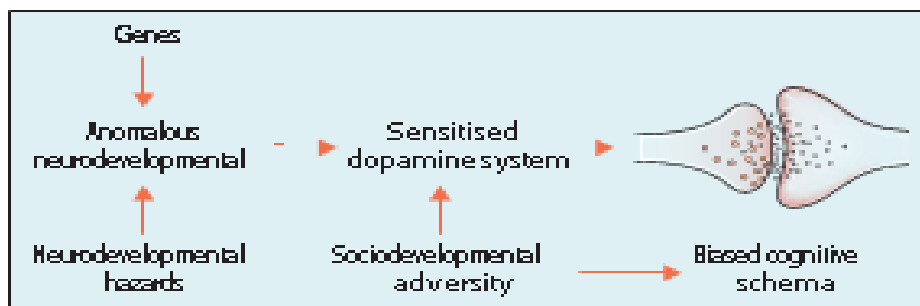


Figura 2. Esquizofrenia: La hipótesis socioevolutiva. (Howes&Murray, 2014)

Al mismo tiempo, un entorno social desfavorable también sesga el esquema cognitivo que el individuo usa para interpretar e integrar experiencias (saliencia), desviándolo hacia las interpretaciones psicóticas. El consiguiente estrés resulta en una liberación de dopamina disregulada, lo que lleva a la asignación aberrante de “saliencia” que, cuando se interpreta en el contexto de un esquema cognitivo sesgado, contribuye a un mayor estrés. Se establece así un círculo vicioso: el estrés aumenta la disregulación de la dopamina, lo que lleva a más estrés y, por lo tanto, a una mayor liberación aberrante de dopamina, que eventualmente desencadena la interpretación psicótica (figura 3).

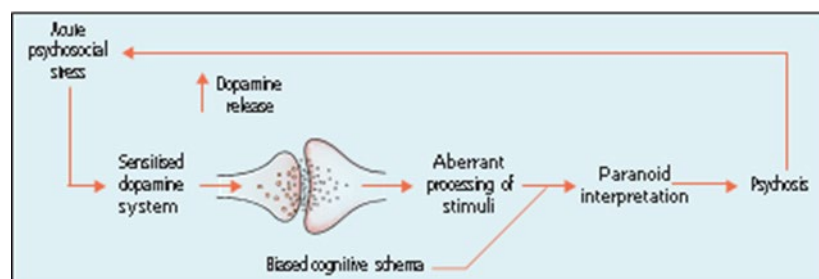


Figura 3. Esquizofrenia: La hipótesis socioevolutiva. (Howes&Murray,2014)

Como consecuencia del mantenimiento de este círculo vicioso en el tiempo, se produce una disregulación progresiva de la dopamina desde la fase prodrómica (y seguramente incluso antes) hasta los primeros y subsiguientes episodios psicóticos. Este es un modelo dinámico en el que el grado de disfunción dopaminérgica fluctúa en respuesta a la respuesta psicológica a la señalización anormal de dopamina. Este proceso contrasta con versiones estáticas previas de la hipótesis dopaminérgica que no podían explicar las recaídas y remisiones de la enfermedad. Por lo tanto, la disregulación de la dopamina se reduce después de que el estresor agudo cese o disminuya, aunque no se normaliza completamente en la mayoría de los pacientes (por la alteración del sistema adquirida durante el neurodesarrollo y el deterioro acumulado por la neurotoxicidad de cada episodio). Esto explica no solo por qué aproximadamente el 10% de los pacientes no tienen más episodios de psicosis después del primer episodio (R. A. McCutcheon, Krystal, & Howes, 2020) sino también por qué las personas que han tenido un episodio psicótico continúan en riesgo de episodios adicionales incluso años más tarde, involucrando al estrés social entre los factores precipitantes para la recaída (Howes, McCutcheon, Owen, & Murray, 2017). Finalmente, en vista del papel de la dopamina en el aprendizaje y en los mecanismos de recompensa, la disfunción permanente de la misma podría explicar los síntomas negativos, tendencia al abuso de sustancias y síntomas cognitivos que muchos pacientes tienen entre episodios agudos (Howes & Murray, 2014).

Hasta hace muy poco se pensaba que la disfunción dopaminérgica asentaba fundamentalmente en el área mesolímbica (estriatum ventral). Sin embargo, los hallazgos de los últimos años sugieren que la disfunción dopaminérgica incluye las partes motoras y asociativas del cuerpo estriado (estriatum dorsal)(R. McCutcheon, Beck, Jauhar, & Howes, 2018), y las anomalías en las partes asociativas del cuerpo estriado se han relacionado con una función cognitiva más pobre en personas con signos prodrómicos de esquizofrenia (Howes et al., 2017).

Por lo tanto, las anomalías motoras y cognitivas podrían explicarse por el efecto de la función dopaminérgica alterada en el estriado motor y asociativo, respectivamente y se aprecian en muchas ocasiones, largo tiempo antes de la eclosión de los síntomas psicóticos positivos. Por supuesto, este modelo no excluye la interrupción del desarrollo de otros sistemas, que podrían contribuir a la disfunción cognitiva y contribuir a la mayor sensibilidad del sistema dopaminérgico a los estresores ambientales (Lisman et al., 2008; Lodge & Grace, 2007).

Algunos estudios respaldan esta noción derivada de la constatación de que los volúmenes más pequeños de materia gris en la corteza prefrontal están asociados con un mayor aumento del marcador periférico de dopamina inducido por el estrés (Marcelis et al., 2006). Asimismo, las personas con mayor exposición a factores de riesgo y, particularmente, mayor gravedad del mecanismo estresor durante el neurodesarrollo, probablemente, mostrarán una disregulación dopaminérgica más marcada y también la disfunción de otros sistemas. Este efecto explica por qué los pacientes con más factores de riesgo tienden a tener más recaídas con un peor pronóstico (Caseiro et al., 2012) y explica la heterogeneidad en el deterioro cognitivo observado en pacientes con esquizofrenia. Este modelo también permite explicar la superposición tanto en los factores de riesgo como en las anomalías cerebrales entre la esquizofrenia y los trastornos neuropsiquiátricos, tales como el autismo y la epilepsia, porque comparten orígenes del desarrollo neurológico (Perry, Minassian, Lopez, Maron, & Lincoln, 2007).

En este sentido, se propone que el impacto sobre el sistema dopaminérgico de los factores genéticos y adquiridos durante el neurodesarrollo que interactúan entre sí y sumados a los estresores sociales posteriores determinan si la trayectoria es hacia la disregulación progresiva de la dopamina y la psicosis, o, cuando el sistema dopaminérgico no se disrega progresivamente, hacia otro diagnóstico o ningún trastorno. Según este modelo, en un individuo con una vulnerabilidad genética, que se expone a uno o más factores de riesgo ambientales (como alteraciones en el neurodesarrollo temprano, situaciones de estrés importante en la primera infancia o principios de la adolescencia, o el consumo de cannabis), se pueden producir cambios epigenéticos que aumentarían la probabilidad de desarrollar un PEP. Es importante destacar que este modelo no precisa de una alteración genética inicial, sino que genes sanos que en condiciones normales producirían proteínas normofuncionantes, pueden ser silenciados o hiperactivados por la acción de factores de riesgo ambientales en distintas etapas del neurodesarrollo, dando lugar a un mal funcionamiento de distintos circuitos cerebrales, que en última instancia aumentarían el riesgo de psicosis (Doyle, 2015). Por ejemplo, se ha descrito que el consumo frecuente de cannabis en sujetos con genotipos específicos para el receptor cannabinoide 1, produciría una alteración del sistema endocannabinoide, así como una reducción de la sustancia blanca cerebral y un peor rendimiento cognitivo, aumentando el riesgo de desarrollar un PEP (Ho, Wassink, Ziebell, & Andreasen, 2011; F. Markus Leweke et al., 2007).



Finalmente, hay que señalar que el modelo es principalmente una teoría sobre la psicosis en la esquizofrenia y, supuestamente, la psicosis en otros trastornos. Por lo tanto, explicaría, por ejemplo, las tasas más altas de psicosis en afecciones como la epilepsia, la discapacidad de aprendizaje y el autismo que tienen orígenes similares de desarrollo neurológico. Sin embargo, toda esta explicación, si bien resulta útil para integrar las alteraciones propias del sistema dopaminérgico, no profundiza en la participación de otros sistemas de neurotransmisión que parecen involucrados en la gestación de las psicosis (Murray, Bhavsar, Tripoli, & Howes, 2017)

### 1.3. Curso Clínico:

Típicamente, la esquizofrenia ha sido considerada un trastorno con un pronóstico sombrío asociando elevadas cargas de discapacidad y costes económicos (Gore et al., 2011; Insel, 2010). Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han lanzado mensajes de inspiración y esperanza sobre un pronóstico más favorable de lo que se pensaba (Ayesa-Arriola et al., 2019; Menezes, Arenovich, & Zipursky, 2006), alejados del tradicional determinismo derrotista asociado al diagnóstico e, incluso, planteando la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad con nuestra intervención en determinadas etapas de su curso evolutivo (Millan et al., 2016). No obstante, la esquizofrenia sigue siendo causa de un alto grado de discapacidad, encontrándose en la actualidad, entre las diez causas de discapacidad a largo plazo más frecuentes del mundo (Drake, Xie, Bond, McHugo, & Caton, 2013).

Alrededor del cincuenta por ciento de las personas que reciben un diagnóstico de esquizofrenia presentan un desarrollo recurrente-progresivo en el que, tras un primer episodio psicótico (PEP) se suceden recaídas con nuevos episodios de psicosis (J. A. Lieberman & First, 2018). En una minoría de casos (alrededor del 10% ), tan solo se producirá un episodio de psicosis único; sin embargo, más del 80% de los pacientes experimentarán recaídas con un deterioro cognitivo-funcional acumulativo que parece atribuirse más que a una condición neurodegenerativa idiopática (Zipursky & Agid, 2015), a una serie de variables vinculadas a la resistencia al tratamiento y a la presencia de algunos de los factores ambientales que confluyen como mediadores o precipitantes de las recaídas (estrés psicosocial, consumo de drogas, etc.) (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Rund et al., 2016). Aproximadamente, entre un 20-30% de la población que recibe un diagnóstico de esquizofrenia desarrollará síntomas crónicos a lo largo de su curso evolutivo (J. Lieberman et al., 1993), de los cuales, en más de un 80% de los casos, serán síntomas persistentes desde el debut de la enfermedad pese a los esfuerzos terapéuticos (Demjaha et al., 2017). Por consiguiente, atendiendo a la heterogeneidad en su presentación y curso, la población afectada manifestará un grado variable pero, en cualquier caso, elevado de discapacidad y la tasa de desempleo será, en este caso sí, homogénea y asombrosamente alta (entre 80–90%) (Marwaha & Johnson, 2004). Las repercusiones de la enfermedad trascienden lo psicosocial y se extienden hacia una mortalidad hipertrofiada y anticipada, a través de un estilo de vida poco saludable (hábitos alimentarios deficitarios, sedentarismo, mayor prevalencia de enfermedades crónicas, cáncer, tóxicos) que, en conjunto con unas mayores dificultades para el acceso a la atención sanitaria, resultan en una brecha en la esperanza de vida de estos pacientes de entre 10-20 años con respecto a la población general (Chesney, Goodwin, & Fazel, 2014).

Por estos motivos, es una de las enfermedades mentales que supone un mayor gasto económico (Bebbington, 2001). Aunque es una enfermedad que se asocia con altas tasas de hospitalización y a una prevalencia más elevada de comorbilidad con otras enfermedades como la diabetes, hipertensión arterial y obesidad (Evensen et al., 2016), los costes mayoritarios se deben a la pérdida de productividad económica y gastos derivados de la dependencia (Mayoral-van Son et al., 2019). Asimismo, las probabilidades de fallecer por suicidio en el marco de esta devastadora enfermedad son 13 veces mayores que en la población general (J. A. Lieberman & First, 2018).

### **1.3.1. Establecimiento y progresión de la esquizofrenia atendiendo a factores de riesgo evolutivos y ambientales:**

El diagnóstico de esquizofrenia, en muchos casos se corresponde operativamente con el del PEP. Generalmente, este se produce en adultos jóvenes, pero puede ocurrir en la infancia (aunque, rara vez), la adolescencia o en edades posteriores de la vida. Los hombres presentan globalmente un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia y de hacerlo a edades más tempranas (2ª-3ª década de vida). En el género femenino, existe una distribución bimodal con un pico en el que la mediana de presentación se ubica entre la 3ª y 4ª década de vida y un segundo pico vinculado al climaterio (5ª-6ª década de la vida) (Aleman et al., 2003). El pronóstico es ligeramente mejor que en el hombre. Antes de ese primer episodio que resulta en el diagnóstico, puede existir una fase de alto riesgo de transición a psicosis con síntomas subumbrales que comienzan a hacerse aparentes en la denominada fase prodrómica. La eclosión del conjunto de síntomas psicóticos positivos característicos de la enfermedad permite llegar al diagnóstico. Los primeros síntomas del trastorno suelen aparecer al final de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta (J. A. Lieberman et al., 2019). Al inicio de la enfermedad ya se pueden evidenciar alteraciones estructurales cerebrales como el aumento de los ventrículos laterales, la disminución del volumen cerebral, la disminución de sustancia gris, la disminución del volumen de los lóbulos frontales, temporales y del hipocampo, así como una reducción de la asimetría cerebral (Arango et al., 2012; Boos, Aleman, Cahn, Hulshoff Pol, & Kahn, 2007; Tordesillas-Gutierrez et al., 2015).

En relación con las alteraciones del neurodesarrollo, Murray y Lewis describieron en 1987 (Lewis & Murray, 1987) una asociación significativa entre las alteraciones del neurodesarrollo temprano y el desarrollo posterior de esquizofrenia. Esta asociación se apoya en tres puntos fundamentales: en primer lugar, se ha descrito una asociación entre la presencia de alteraciones en el periodo prenatal y peri/postnatal y el desarrollo posterior de un PEP (Howes & Murray, 2014); en segundo lugar, en aquellos niños que posteriormente iban a desarrollar esquizofrenia, se ha descrito una alteración en la adquisición de hitos del neurodesarrollo, con alteraciones en la maduración cerebral temprana así como marcadores de afectación neuromotora, déficits físicos, alteraciones cognitivas y deterioro en la sociabilidad (Avila, Sherr, Valentine, Blaxton, & Thaker, 2003; Compton et al., 2007). De hecho, el primer síntoma psicótico evidenciable no supone necesariamente la primera manifestación clínica del trastorno. La mayoría de los pacientes con un PEP han presentado desde su primera infancia síntomas neurológicos menores (Barkus, Stirling, Hopkins, & Lewis, 2006) y pueden mostrar un coeficiente intelectual inferior de manera precoz, que se mantiene en el tiempo (Ayesa-Arriola et al., 2018; Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008).

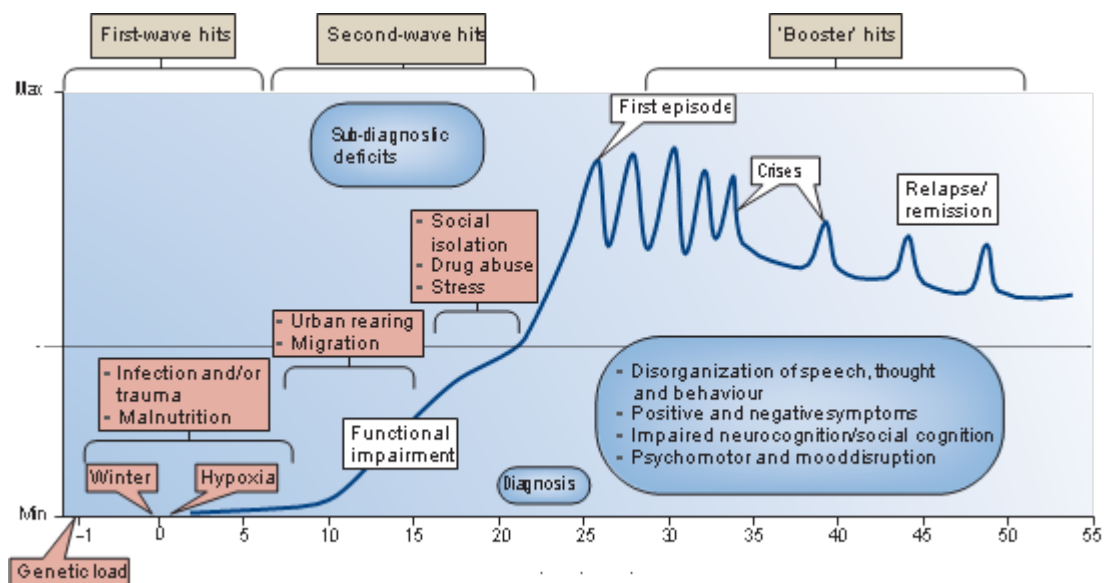


Figura 4. (Millan et al., 2016). Progresión temporal en la etiopatogenia y clínica de la esquizofrenia.

El inicio del PEP coincide con el momento en el que se produce la denominada “poda sináptica”, es decir, la eliminación de las sinapsis neuronales dañadas o que han sido poco utilizadas durante la primera infancia e inicio de la adolescencia (Sekar et al., 2016). Además de la herencia genética y la implicación de la epigenética (alteraciones en la expresión de ciertos genes críticos en respuesta a estímulos ambientales), muchos otros factores de riesgo ambiental han sido incriminados durante el período perinatal (primera ola) y durante la adolescencia (segunda ola). El curso y la progresión de la esquizofrenia puede relacionarse con tres fases fundamentales en la "vida" del cerebro, aunque representadas secuencialmente. Estas fases están interrelacionadas y no existe una demarcación absoluta. Cada fase es anómala en la esquizofrenia, con una interrupción de la formación y la reorganización cerebral (Figura 4) (Millan, 2013).

El problema de fondo procede del hecho de que el sustrato fisiopatológico que nutre a los síntomas que permiten el diagnóstico de la esquizofrenia llevará mucho tiempo establecido en el momento de la manifestación de estos síntomas. Por el momento, en ausencia de herramientas eficaces que permitan su prevención primaria, la ventana de oportunidad a la hora de definir intervenciones encaminadas a modificar el curso de la enfermedad, se sitúa en el entorno del PEP; en un periodo crítico entre el diagnóstico y los 1-3 años posteriores al mismo. La evidencia nos muestra que una intervención temprana en esta fase, encaminada a reducir el tiempo de psicosis activa, podría resultar en una mejora en el pronóstico a largo plazo (Pardo-de-santayana et al., 2020). Por lo tanto, debemos intervenir tan rápido como sea posible. Sin embargo, no todo consistirá en alcanzar una rápida remisión sino también en que esta se consolide y reducir las recaídas, ya que estas se consideran el principal factor facilitador de la progresión de la enfermedad. La prevención de las recaídas se vincula estrechamente a la discontinuación del tratamiento antipsicótico. En este sentido, nuestro trabajo se centra en la efectividad del tratamiento antipsicótico, puesto que entendemos que una mayor efectividad se vincula a un resultado pronóstico “más” favorable en el largo plazo y a la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad. La efectividad, a diferencia de la eficacia (medida de la reducción de la sintomatología psicótica en las correspondientes escalas clínicas), engloba de forma necesaria a la tolerancia y a la adherencia al tratamiento y se ha mostrado más precisa la hora de predecir un curso favorable o no de la enfermedad en el largo plazo y será la herramienta esencial de la que nos valdremos para tomar una decisión con potencial modificador de la enfermedad como es la elección del primer antipsicótico tras un PEP.

En gran medida, la esquizofrenia sigue guardando importantes enigmas que dificultan nuestra capacidad para prevenirla y atajarla. La comprensión de la etiología y la patogénesis de la esquizofrenia y el desarrollo de nuevos tratamientos (más efectivos, seguros y aceptables), sigue siendo uno de los desafíos más formidables a los que se enfrenta la medicina moderna. Sin embargo, la última década ha visto avances sustanciales en la aplicación de la genómica, la epidemiología y la neurociencia a la esquizofrenia. Si bien, muchos desafíos siguen pendientes, nunca han existido mayores oportunidades de progreso.

## **1.4. EL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO EN LA ESQUIZOFRENIA:**

### **1.4.1 Bases farmacológicas: Integrando fisiopatología y farmacología:**

Los antipsicóticos representan el tratamiento de elección tras un PEP al haber mostrado holgadamente su efectividad tanto para el tratamiento de las manifestaciones agudas de la esquizofrenia como para la prevención de recaídas (Zhu, Krause, et al., 2017).

Como se ha descrito en la sección anterior, la esquizofrenia se asocia con múltiples alteraciones cerebrales y el sistema de neurotransmisión dopaminérgico (aunque, no solo este sistema), juega un papel central en la fisiopatología y, por ende, en el tratamiento de la esquizofrenia (Kaar, Natesan, McCutcheon, & Howes, 2019).

Sin embargo, las alteraciones parecen tener una procedencia más allá del propio sistema dopaminérgico siendo resultado de una hipofunción inicial de los receptores glutamatérgicos N- metil-D-aspartato (NMDA) de las neuronas gabaérgicas de la corteza prefrontal y del hipocampo, las cuales, provocarían una hiperactivación glutamatérgica que, en última instancia, produciría un aumento de dopamina en el estriatum y una disminución de dopamina en el área mesocortical (Stahl, 2018). En las fases activas de la esquizofrenia se muestran elevaciones significativas en los niveles de dopamina en el estriatum, derivados de un aumento en su síntesis y liberación desde el terminal presináptico (Howes et al., 2012). Hasta hace muy poco, la clínica psicótica productiva se vinculaba con una hiperdopaminergia en la vía mesolímbica. Sin embargo, parece que la vía nigroestriatal y, especialmente, el estriatum dorsal representan la vía y el área donde se desarrolla ese incremento de la capacidad de síntesis y liberación dopaminérgica correlacionada con los síntomas positivos de la esquizofrenia (R. McCutcheon et al., 2018). En contraste con lo anterior, en áreas corticales y, particularmente, en la corteza prefrontal, se aprecia un aplanamiento en la capacidad de liberación de dopamina en los pacientes con esquizofrenia con respecto a los controles (Rao et al., 2019). Ese aplanamiento y la hipodopaminergia cortical subsiguiente, se han vinculado con la aparición de los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia (Cassidy et al., 2016).

## LA SINAPSI DOPAMINÉRGICA

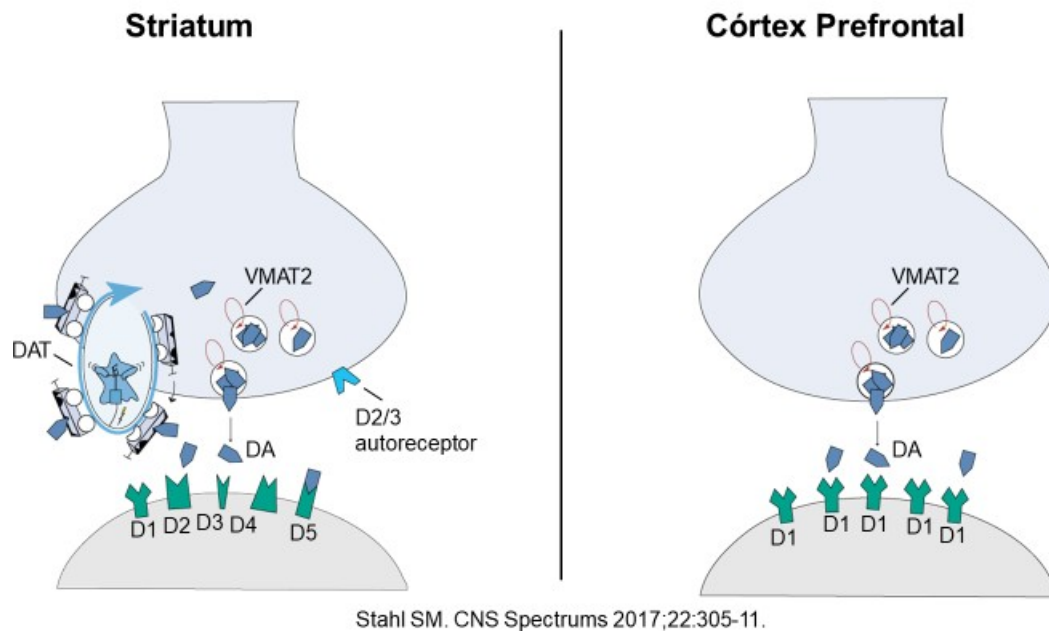


Figura 5. Los componentes de la sinapsis dopaminérgica: Receptores D1-5, VMAT2 (Vesículas transportadoras de monoaminas tipo 2) y DAT (transportador de dopamina) se encuentran distribuidos de manera diferenciada según el área cerebral. Esto habla de la versatilidad y de la importancia de la dopamina en múltiples procesos cerebrales a muy distintos niveles. Los síntomas positivos se vinculan a una situación de hiperdopaminergia en el estriatum dorsal. Se produce allí una descarga excesiva de dopamina presináptica sobre los receptores D2 postsinápticos. Estos son la diana de la mayoría de antipsicóticos. En el estriatum, las sinapsis dopaminérgicas están pobladas por DAT (que funcionan como bombas de recaptación de dopamina) así como por receptores D2 y D3, que tienen la peculiaridad de ser autorreceptores, es decir, se activan en presencia de dopamina para bloquear la neurotransmisión dopaminérgica corriente abajo. Además de lo anterior, es importante aclarar que los receptores D3 están especialmente presentes en áreas límbicas, hipotálamo, área tegmental ventral y sustancia negra; son moduladores de la dopamina global e intervienen en ánimo, motivación, recompensa, motricidad, aprendizaje y cognición. Además, encontramos vesículas de transporte de monoaminas, que incorporan la dopamina a vesículas para su almacenamiento en el terminal sináptico. A nivel postsináptico nos encontramos los cinco tipos de receptores de dopamina, incluyendo los D2 y D3 presentes a nivel presináptico. Corteza prefrontal (CPF): las cosas son distintas en la CPF. Hay pocos DATs y receptores D2/D3 tanto a nivel pre como postsináptico, de manera que la mayor parte de la acción para la neurotransmisión dopaminérgica depende de receptores D1. La falta de DATs y de autorreceptores post sinápticos significa que hay menos control para la DA; esta difunde y se “escapa”, a diferencia del estriatum, más allá de la hendidura sináptica.



El receptor dopaminérgico que más se ha relacionado con los síntomas positivos es el D2 (Figura 5). Por ello, este representa, tradicionalmente, la diana primaria de la mayor parte de tratamientos antipsicóticos y, de hecho, todos los antipsicóticos aprobados hasta la fecha (incluyendo los nuevos moduladores como la lumateperona) presentan algún grado de afinidad hacia este receptor a dosis terapéuticas siendo su bloqueo postsináptico la acción fundamental para sus propósitos terapéuticos (Stahl, 2017). Para un efecto óptimo, se requiere de un equilibrio. Un excesivo bloqueo podría desencadenar síntomas de tipo extrapiramidal. No llegar a un cierto nivel de ocupación, resultaría en una eficacia insuficiente para paliar los síntomas psicóticos positivos. (Figura 6). Para un adecuado balance entre la eficacia y la aparición de efectos secundarios, es necesario que el antipsicótico ocupe un porcentaje de entre el 60-80% de los receptores D2 (Stone, Davis, Leucht, & Pilowsky, 2009) (este porcentaje puede ser mayor en el caso de los agonistas parciales como el aripiprazol, brexpiprazol o cariprazina, puesto que estos, a diferencia del resto, no bloquean la neurotransmisión sino que, por presentar una menor actividad intrínseca que la dopamina natural, reducen la intensidad de la neurotransmisión y pese a ocupar más receptores presentan por lo anterior un menor impacto sobre los síntomas extrapiramidales).

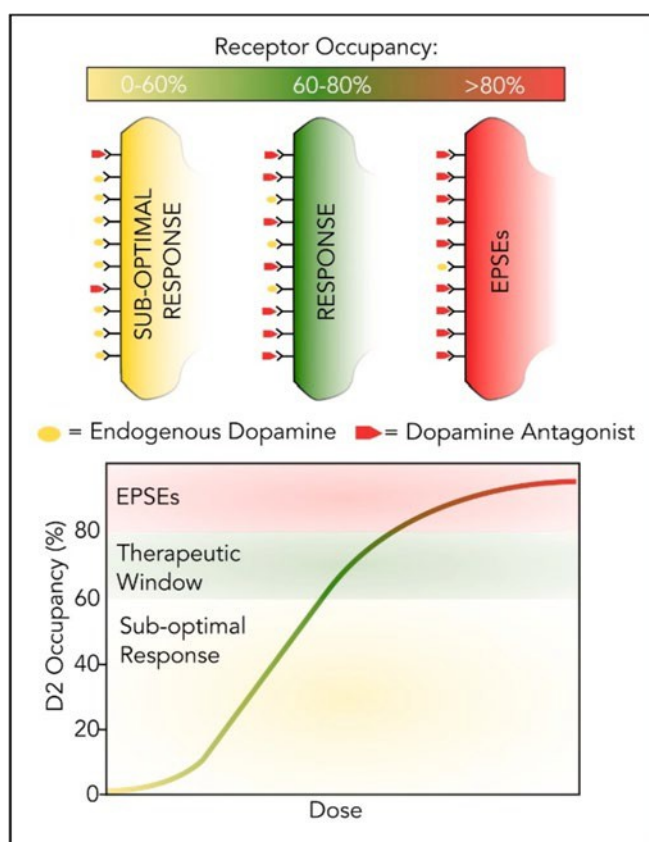
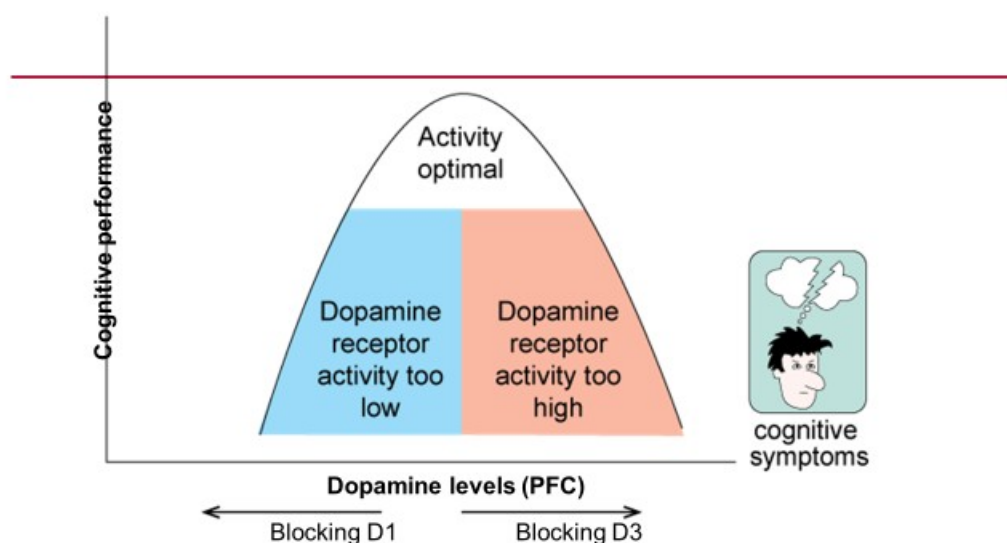


Figura 6. Ventana terapéutica con respecto a la ocupación de los receptores D2 por parte de los antagonistas dopaminérgicos. Un bloqueo de entre el 60-80% de los mismos es el requisito para alcanzar eficacia clínica con escasa probabilidad de efectos secundarios de tipo extrapiramidal. En el caso de los agonistas parciales se requieren porcentajes de ocupación más elevados.

La mayoría de antipsicóticos presentan también afinidad por los receptores D3, presentes en la regulación dopaminérgica tanto a nivel del estriatum como en la corteza cerebral (Uchida et al., 2011). De hecho, la densidad de estos receptores en el estriatum dorsal es mayor que el de los receptores D2 (Girgis et al., 2016). Este receptor es el más sensible a la activación por parte de la dopamina sintetizada en el cerebro y, hasta hace poco tiempo, representaba una vía muerta en tanto en cuanto, no existían tratamientos cuya capacidad de acción sobre estos receptores superara la afinidad relativa de la dopamina. Se trata de un receptor con una clara función reguladora que aumenta el control sobre el volumen de dopamina en las sinapsis. Su distribución y papel es diferente en el estriatum con respecto a su acción en la corteza prefrontal (Gurevich & Joyce, 1999). A nivel estriatal existen receptores postsinápticos, pero destacan los autorreceptores presinápticos de dopamina que representan un freno a la liberación presináptica de dopamina que reduce la hiperdopaminergia en esa área (Stahl, 2017). Podría parecer que de esta manera influyen sobre el control de la sintomatología psicótica pero, parece que en ese sentido su actividad es mínima (Redden et al., 2011), presentando en cambio, una acción clara de carácter inhibitorio sobre los síntomas motores (un balance óptimo con el bloqueo D2 podría representar un magnífico control de sintomatología positiva con ausencia de síntomas motores extrapiramidales); en el área cortical puede facilitar el restablecimiento de la homeostasis dopaminérgica contribuyendo indirectamente a mejorar los síntomas cognitivos y negativos (Svensson, Carlsson, Huff, Kling-Petersen, & Waters, 1994) (ver figura 7). Así que, en los últimos años, se han comenzado a desarrollar fármacos que parten de la premisa de que su regulación podría contribuir al tratamiento de los síntomas psicóticos (junto con un bloqueo D2) a nivel estriatal y al abordaje de los síntomas negativos y cognitivos a nivel cortical.

## RELACIÓN FUNCIONAL ENTRE DA CORTICAL Y COGNICIÓN



Stahl SM. CNS Spectrums 2017;22:305-11.

Figura 7. Para una actividad óptima de la dopamina en la corteza prefrontal, su actividad no debería ser ni demasiado alta ni demasiado baja en los receptores D1. La dopamina funciona como una guitarra a la que hay que afinar. Y es preciso que esté bien afinada, eludiendo un desequilibrio que determina una actividad dopaminérgica aberrante para el funcionamiento cognitivo, motor, anímico y motivacional al que se vincula en la corteza prefrontal. Con los D1 bloqueados por ciertos antipsicóticos, la actividad baja (esto determina más dificultades para la neurotransmisión puesto que son, además, los receptores menos sensibles a la dopamina y necesitan, por tanto, de más flujo de dopamina para la misma), desafinando el instrumento (generando síntomas cognitivos). Una posibilidad de mejora es que los autorreceptores D3 (alta sensibilidad a dopamina) situados en el terminal presináptico sean bloqueados; esto generaría un menor “lavado” de la dopamina en la sinapsis, aumentando su disponibilidad para ligarse a los receptores D1, reduciendo la actividad dopaminérgica aberrante y mejorando así, hipotéticamente, los síntomas cognitivos y negativos. Sin embargo, un exceso de bloqueo podría llevar a un exceso de dopamina en la sinapsis. Este exceso de “ruido”, podría desembocar con una regulación a la baja de los receptores D1 que podría redundar en un deterioro de la neurotransmisión y en un funcionamiento cognitivo subóptimo.

La hipofunción del receptor dopaminérgico D1 en el área cortical se ha relacionado con la aparición de los síntomas negativos, cognitivos y afectivos (Bernardo et al., 2013). En este sentido, en un reciente estudio se descubrió un aumento de la densidad de receptores presinápticos D1 en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia (Stenkrona, Matheson, Halldin, Cervenka, & Farde, 2019), sugiriendo con ello, una limitación probable en su actividad intrínseca para la conducción de la señal dopaminérgica. A dosis clínicamente efectivas la ocupación de los receptores D1 por parte de los distintos antipsicóticos varía ampliamente entre los mismos, con niveles de ocupación del 0% para haloperidol, alrededor del 25% para la risperidona y por encima del 60% para la clozapina, vinculada en el caso de esta con una mejoría en los síntomas negativos (Tauscher J. et al., 2004). Hasta el momento, los agonistas D1 han mostrado una eficacia clínica limitada para el tratamiento de los síntomas hipodopaminérgicos vinculados al receptor D1 (Slifstein et al., 2015). Finalmente, los receptores D4 se encuentran en las mismas regiones cerebrales que los receptores D2, pero lo hacen en una proporción muy inferior. Solo la Clozapina tiene una afinidad relativa mayor por este receptor que por D2 en comparación con el resto de antipsicóticos. Sin embargo, hasta el momento, no está claro el papel de este receptor en la etiopatogenia de la esquizofrenia (Bristow et al., 1997). La alta eficacia de la clozapina sigue resultando enigmática y un mayor conocimiento sobre la acción que mantiene sobre estos receptores y, seguramente, sobre las vías colinérgica y muscarínica, podrían abrir nuevos horizontes en nuestro conocimiento y tratamiento de la enfermedad (Samara et al., 2016; Thien et al., 2018) .

#### 1.4.2. Nuevas perspectivas de tratamiento: más allá de la dopamina:

En la actualidad, nos encontramos con otras vías de abordaje de los síntomas psicóticos. Una alternativa podría contemplar la activación de los receptores D1, los cuales, estimulan la adenosina monofosfato (AMPC) necesaria para la transducción de la señal neurotransmisora mientras que, la activación de los receptores D2 inhibe su producción (Beaulieu et al., 2015). Reducir la degradación de AMPC mediante el empleo de los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) podría, por tanto, potenciar la señalización D1 al tiempo que se reduce la neurotransmisión dependiente de D2 (Heckman, Blokland, Bollen, & Prickaerts, 2018). En fases finales de desarrollo encontramos fármacos con mecanismos novedosos como aquellos que bloquean la acción de TAAR1 (trace amine type 1 receptors) (Koblan et al., 2020). Estos receptores ejercen una función de control sobre las neuronas dopaminérgicas a través de un sistema de retroalimentación (Figura 8) que responde a aminas endógenas como la tiramina o la Beta-feniletilamina (Revel et al., 2011). Los agonistas de TAAR1 reducen la actividad neuronal dependiente de la dopamina en el mesencéfalo y se postulan como una alternativa de futuro eficaz para el tratamiento de los síntomas psicóticos a través de una acción de control dirigida a la reducción de la hiperdopaminergia estriatal (Leo et al., 2014).

Como podemos apreciar, a diferencia de los nuevos tratamientos en desarrollo, los antipsicóticos actuales actúan de forma primaria bloqueando los receptores dopaminérgicos ubicados de forma claramente distante al origen real de las anomalías dopaminérgicas. Además, estos tratamientos no normalizan la función dopaminérgica (Jauhar et al., 2019). El bloqueo dopaminérgico reduce la señalización aberrante dependiente de dopamina, pero también interfiere con la señalización fisiológica necesaria para un aprendizaje adaptativo, en la señalización de la motivación y recompensa y en funciones motoras, generando así efectos secundarios e interfiriendo potencialmente sobre la no adherencia al tratamiento (Kaar et al., 2019).

Así que, en un tratamiento ideal parecería preferible intervenir atacando a la propia anomalía dopaminérgica para corregir la disregulación en la síntesis y liberación de dopamina a nivel estriatal mientras se permite un funcionamiento dopaminérgico fisiológico en el estriatum y el córtex. Otra opción es intervenir *río arriba* con respecto a la alteración dopaminérgica. La hipofunción de los receptores NMDA en la corteza prefrontal e hipocampo debilitan las sinapsis entre las células gabaérgicas y glutamatérgicas porque disminuyen tanto la potenciación a largo plazo de la sinapsis, como el número de receptores glutamatérgicos  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), que participan en la estabilización y mediación de la neurotransmisión glutamatérgica (Kokkinou, Ashok, & Howes, 2018).

Estas sinapsis debilitadas son susceptibles de ser eliminadas en la “poda sináptica” competitiva que se produce en la adolescencia, dando lugar a un mayor desequilibrio de la dopamina en el estriatum y la corteza prefrontal (Cohen, Tsien, Goff, & Halassa, 2015). Este es uno de los motivos de por qué los síntomas nucleares de la esquizofrenia suelen aparecer a partir de la adolescencia, aunque, como se ha descrito con anterioridad, pueden observarse síntomas prodrómicos a edades más tempranas (Healey et al., 2017). Por ello, en los últimos años han comenzado a desarrollarse fármacos que pretenden modular el funcionamiento de los sistemas gabaérgico y glutamatérgico para el tratamiento de la esquizofrenia.

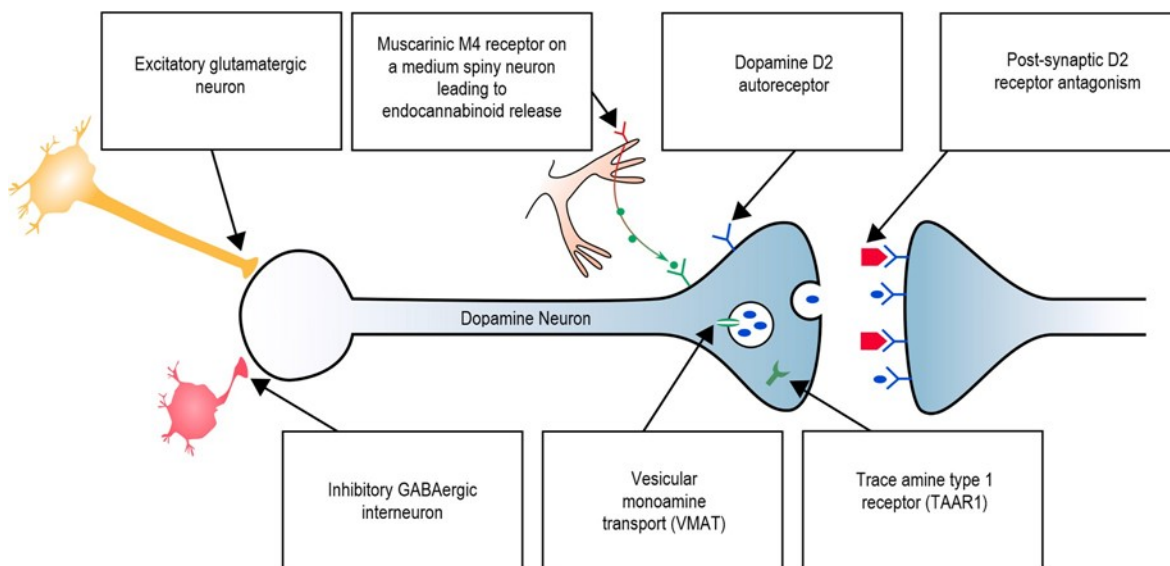


Fig. 8. (Kaar et al., 2019) Potenciales nuevas dianas terapéuticas en la esquizofrenia. Esta figura muestra cómo los actuales SGAs actúan sobre los receptores D2 postsinápticos, alejados de las localizaciones de origen de las alteraciones dopaminérgicas. Al tiempo, se resumen potenciales mecanismos de acción alternativos para la regulación de la función neuronal. El bloqueo de VMAT-2, la activación de autorreceptores D2 o de TAAR-1, así como la modulación de la activación retrógrada de los receptores cannabinoides tipo 1 por endocannabinoides son posibilidades para la regulación directa de la dsregulación dopaminérgica presináptica. Por otro lado, otra alternativa podría serla de dirigir nuestros esfuerzos a la regulación de la actividad dopaminérgica “corriente arriba” para la normalización de la función neuronal a través de la modulación de las actividades GABAérgica o glutamatérgica.

De este modo, además de la dopamina, existen otros neurotransmisores que aportan su contribución a la génesis de la enfermedad (y, por tanto, son potenciales dianas terapéuticas) al igual que existen otras vías de neurotransmisión cuyos receptores son manipulados por el efecto de los fármacos antipsicóticos contribuyendo a la aparición de efectos terapéuticos y secundarios. De todos ellos, el sistema serotoninérgico es, probablemente, el más estudiado. Los efectos psicodélicos de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), la cual, se une a los receptores 5HT2A junto con los hallazgos postmortem de la alteración de los receptores 5HT2A y 5HT1A en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, sustentan un posible papel de la serotonina en el desarrollo de la enfermedad, si bien, estos hallazgos han sido poco consistentes (posible confusión resultado del empleo de antipsicóticos y ausencia de suficiente evidencia in vivo) (Stahl, 2018). Del mismo modo (con reservas), podríamos considerar la participación de los sistemas adrenérgico, histamínico y colinérgico en la etiopatogenia de la esquizofrenia, aunque resulta evidente que la acción de los antipsicóticos sobre estos receptores es determinante en la generación de efectos secundarios derivados del tratamiento. De sobra conocidos los secundarismos derivados de la interacción de ciertos antipsicóticos sobre el sistema muscarínico. En los últimos años, se ha propuesto un posible papel de los receptores M1/M4 cuya modulación podría inhibir específicamente la liberación de dopamina en el estriatum dorsal (Kaar et al., 2019). Finalmente, hay que destacar el papel que el sistema cannabinoide podría tener tanto en la gestación, como en el tratamiento de los síntomas psicóticos. El consumo de uno de sus principios activos, el tetrahidrocannabinol (THC), se relaciona con aumento del riesgo para el desarrollo de psicosis primarias y se ha observado que el sistema endocannabinoide se encuentra alterado en los usuarios crónicos con una regulación a la baja de endocannabinoides como la anandamida (AEA) (Lowe, Sasiadek, Coles, & George, 2019). Este componente, inhibe a través de un sistema de retroalimentación, la liberación de dopamina presináptica. Componentes naturales del cannabis como el cannabidiol (CBD), parece que podrían inhibir la acción de las enzimas implicadas en la degradación de AEA, con un potencial terapéutico para su empleo en el abordaje de los síntomas psicóticos (F. M. Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018).

### **1.4.3. La elección del primer tratamiento antipsicótico en un PEP:**

Si una palabra sintetiza las características clínicas, etiopatogenia, evidencias procedentes de la genética, de la neuroimagen, curso clínico y pronóstico funcional en la esquizofrenia, esa palabra es: heterogeneidad. Como ya se ha descrito previamente, un curso heterogéneo es común en la esquizofrenia, con un mal pronóstico en menos del 50% de los pacientes y, de manera similar, con buenos resultados funcionales a largo plazo en menos del 50% de los pacientes (Lally et al., 2017). Por lo tanto, el curso y el pronóstico de la esquizofrenia se caracterizan por una heterogeneidad que algunos prestigiosos autores han descrito como “fundamentalmente inexplicable” (van Os & Kapur, 2009). Esta heterogeneidad dificulta el establecimiento de protocolos de abordaje integrados e integrales tras un PEP, pero la evidencia indica resultados favorables a todos los niveles para los programas especializados de intervención temprana e intensiva (Crespo-Facorro, Pelayo-Teran, & Mayoral-van Son, 2016). Un denominador común en estos programas, ante las enormes dificultades hasta el momento para alcanzar la eficacia y eficiencia en la prevención primaria de la enfermedad (nuevamente, la heterogeneidad como principal enemigo: son muchos los caminos que conducen a la psicosis, pocas, aunque cada vez más y mejores, nuestras herramientas específicas para su detección y menos las armas para combatir la transición a psicosis desde un estado mental de alto riesgo) es la intervención intensiva en prevención secundaria y terciaria. Con respecto a la última, es probable que la prevención de recaídas sea la intervención crítica esencial para prevenir el empeoramiento de los síntomas cognitivos de la enfermedad con el consiguiente deterioro funcional asociado (Emsley, Chiliza, & Asmal, 2013; Honer, Procyshyn, Chen, MacEwan, & Barr, 2009; Pelayo-Terán et al., 2017). Por la mencionada heterogeneidad intrínseca a la esquizofrenia, el tratamiento personalizado de un primer episodio en los trastornos del espectro de la esquizofrenia (siendo la intervención determinante la prevención de recaídas) podría tener un impacto crucial para modificar el pronóstico funcional a largo plazo de estos pacientes y aspirar al “santo grial” de la recuperación (Martinuzzi et al., 2019; Robinson et al., 2015).

La falta de adherencia al tratamiento antipsicótico parece representar el principal factor de riesgo para la recaída después de un PEP (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Caseiro et al., 2012) y, en ese sentido, sabemos que la discontinuación del tratamiento (aproximación empleada para la evaluación de la efectividad del tratamiento) durante las fases iniciales de psicosis determina una pobre adherencia al mismo a largo plazo y, en consecuencia, un aumento del riesgo de recaída, neurotoxicidad y un deterioro significativo del pronóstico de la enfermedad, con las implicaciones ya descritas.



Para minimizar este riesgo de discontinuación y garantizar la adherencia al tratamiento, minimizando con ello el riesgo de discontinuación con su impacto negativo en el largo plazo, resulta imprescindible encontrar el fino equilibrio entre la eficacia clínica y un perfil de tolerabilidad que facilite el cumplimiento terapéutico (ya que, junto a la ausencia de eficacia, la emergencia de efectos secundarios no tolerados por el paciente, se erige en la principal razón para la discontinuación del tratamiento). Con esta explicación, podemos imaginarnos el por qué la elección del primer tratamiento antipsicótico es tan importante. Si somos capaces de acertar con el tratamiento más efectivo desde el PEP, estaremos siendo capaces de ofrecer al paciente las mejores oportunidades para modificar el curso de la enfermedad y, con ello, de su vida, entorpeciendo el avance de la enfermedad y permitiéndole aspirar a un funcionamiento lo más semejante posible al previo al inicio de la enfermedad (algunos casos incluso mejorando el funcionamiento presentado en la fase prodrómica). Hasta ahora, en gran medida, esta decisión, se basa en la experiencia, la intuición, la presentación clínica u otras variables alejadas de la evidencia. Precisamente, nuestro trabajo pretende arrojar luz sobre qué antipsicótico puede resultar más efectivo para su empleo con esta ambiciosa pretensión modificadora del curso de la enfermedad a través de la prevención de la discontinuación y de las recaídas.

Los antipsicóticos han demostrado su eficacia en las últimas cuatro décadas tanto para tratar episodios psicóticos agudos, como para reducir las tasas de recaída a corto y medio plazo (Correll, Rubio, & Kane, 2018), pero no son tantos los datos disponibles en cuanto a su uso a largo plazo. Cada recaída implica un riesgo creciente de una respuesta cada vez menor, cada vez menos probable y cada vez más tardía al tratamiento (Samara et al., 2015) en el episodio posterior (Takeuchi et al., 2018) precisando de dosis de tratamiento cada vez más altas, con una mayor probabilidad de emergencia de nuevos efectos secundarios (Zhu, Li, et al., 2017), y mayor duración de la psicosis activa (José María Pelayo-Terán et al., 2018). Esta última variable en sí misma, determina un deterioro del pronóstico funcional a largo plazo como consecuencia de la neurotoxicidad secundaria a la duración de la psicosis activa (Pardo-de-Santayana et al., 2020). Esto nos remite a la importancia de ser rápidos en alcanzar la remisión. El tiempo de psicosis cuenta para el pronóstico a largo plazo y, en ese sentido, nuestro manejo clínico debería ser diligente de acuerdo a la evidencia que sugiere que aquellos pacientes que al cabo de dos semanas de tratamiento adecuado no han alcanzado ni siquiera una mínima respuesta, no van a mejorar bajo ese tratamiento antipsicótico (Samara et al., 2015) y, por tanto, no deberíamos demorarnos en plantear un cambio de tratamiento.

Tres cuartas partes de todos los pacientes que han alcanzado la remisión tras un PEP tendrán una recurrencia de síntomas en caso de discontinuar el tratamiento dentro del año posterior a su interrupción y, es probable que el 95-100% experimente esa recaída con un tiempo adicional de seguimiento (Mayoral Van Son et al., 2017; Zipursky, Menezes, & Streiner, 2014). Resulta interesante apuntar que la tasa de recaídas posterior a la primera recaída no parece estar relacionada con el cumplimiento del tratamiento u otros factores modificables, lo que sugiere que los pacientes con recaídas múltiples pueden comprender un subgrupo con un mayor riesgo biológico de entrada (José María Pelayo-Terán et al., 2017). En consecuencia, el tratamiento de mantenimiento debería ser la primera opción, incluso en pacientes estables en fase de recuperación tras un PEP (Buchanan et al., 2010; Gaebel et al., 2011), ya que actualmente no es posible discernir de manera fiable qué individuos tendrán una enfermedad benigna en su curso de quienes tendrán un curso más grave (Leucht et al., 2012). Por lo tanto, para la elección del tratamiento antipsicótico de primera línea más efectivo para pacientes con un PEP, el clínico debe sopesar consideraciones sobre la eficacia diferenciada entre los distintos antipsicóticos disponibles con el riesgo relativo de emergencia de diversos efectos secundarios y la posible adherencia al tratamiento (Smith, Leucht, & Davis, 2019). Estos tres conceptos (eficacia, tolerancia/seguridad y adherencia) constituyen junto con la aceptabilidad (percepción del paciente sobre la pertinencia del tratamiento), la base del concepto de efectividad con respecto al tratamiento antipsicótico en un PEP. Como hemos introducido previamente, esta cualidad resulta determinante para orientar las decisiones clínicas que conducen a la elección de un primer antipsicótico ante un PEP. El tratamiento antipsicótico como terapia de mantenimiento a corto, medio y largo plazo parece prevenir las recaídas con éxito con un número necesario de tratamiento (NNT) de tres (Leucht et al., 2012), lo cual, habla a las claras de la gran eficacia de este tipo de fármacos para el control de la sintomatología psicótica productiva en la esquizofrenia.

A pesar de este conjunto de evidencia, en los últimos años ha habido una creciente preocupación en torno a los beneficios a largo plazo (más allá de 2-3 años de uso sostenido) del tratamiento antipsicótico (Gotzsche, Young, & Crace, 2015; Moncrieff, 2015; Murray et al., 2016) después de que varios programas de investigación (Lappin et al., 2018; Wunderink, Nieboer, Wiersma, Sytema, & Nienhuis, 2013) mostraran resultados funcionales negativos resultantes de esta práctica, si bien, introduciendo algunos sesgos que reducían la calidad de la evidencia aportada siendo, además, el volumen y la fiabilidad de esta, en su conjunto, claramente favorable a la intervención farmacológica.

No obstante, esta intervención psicofarmacológica deberá plegarse a una serie de precauciones para minimizar posibles perjuicios derivados de su empleo: la sensibilización del receptor dopaminérgico D2 inducida por antipsicóticos, la dudosa asociación entre la pérdida de volumen cerebral y el uso de antipsicóticos, así como su posible impacto negativo en la salud física se encuentran entre estas preocupaciones, que parecen susceptibles de ser abordadas con estrategias de dosis mínima eficaz de tratamiento, intervenciones psicosociales y una monitorización estrecha sobre la condición de salud global de nuestros pacientes (Goff et al., 2017; Murray et al., 2016).

Por lo tanto, el tratamiento óptimo del PEP podría mejorar el pronóstico a largo plazo y para ese propósito, los antipsicóticos de segunda generación (SGAs) son la base de este. Las diferencias entre los antipsicóticos en términos de efectividad han resultado ser un tema de creciente interés clínico, aunque las comparaciones directas entre los diferentes antipsicóticos son limitadas en la práctica clínica real (Crespo-Facorro et al., 2014). Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis por parejas sugirieron que hay poca evidencia sobre la cual basar la elección del fármaco en términos de efectividad en pacientes que presentan un PEP, por lo que las decisiones de tratamiento en esta población deberían guiarse por perfiles de efectos secundarios (Zhu, Krause, et al., 2017). A nuestro entender, esta visión se queda corta ya que no todos los SGAs son igual de eficaces ni tampoco van a registrar los mismos niveles de cumplimiento terapéutico. La elección del tratamiento más efectivo es una elección crítica: un tratamiento eficaz, seguro y bien aceptado conduce a una mayor probabilidad de adecuado cumplimiento terapéutico y, por consiguiente, a una menor probabilidad de recaídas que pudieran determinar un ensombrecimiento del curso pronóstico.



## **2. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

### **2.1. Escasez de estudios previos:**

El tratamiento antipsicótico es eficaz tanto para el tratamiento en fase aguda como para la prevención de recaídas tanto en pacientes crónicos como en los PEP del espectro de la esquizofrenia (T. Kishimoto et al., 2013) ya que reducen el riesgo de recaídas entre 2-6 órdenes de magnitud con respecto a los pacientes sin tratamiento (Emsley, 2017; Leucht et al., 2003). Pese a la importancia del tratamiento de mantenimiento a largo plazo en la esquizofrenia (en el que la magnitud de los riesgos y beneficios de los antipsicóticos podría ser significativamente diferente con respecto a la fase aguda), existe una palpable carencia de ensayos clínicos en que se compare de forma directa (“face-to-face”) la efectividad entre antipsicóticos en la práctica clínica real y tan solo un único metaanálisis comparativo de reciente publicación (Taishiro Kishimoto, Hagi, Nitta, Kane, & Correll, 2019). Esto implica, que no existen datos claros sobre la efectividad comparativa entre distintos antipsicóticos. Por lo tanto, una base de datos suficientemente grande incluyendo resultados detallados de efectividad y tolerabilidad en la comparativa directa entre distintos antipsicóticos es fundamental para guiar aún más la evidencia a largo plazo del tratamiento de pacientes con esquizofrenia desde el PEP. Particularmente, la identificación de predictores de resultados beneficiosos sobre el pronóstico a largo plazo del tratamiento con antipsicóticos específicos mejoraría aún más la capacidad de personalizar el tratamiento tras un PEP (T. Kishimoto et al., 2013).

### 3. OBJETIVOS E HIPOTESIS:

#### 3.1 Objetivos:

##### **Primer estudio** (Gómez-Revuelta et al., 2018):

- Prevenir la recaída tras un PEP representa un objetivo crítico para mejorar el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.
- Los SGAs son el paradigma del tratamiento en un PEP en la actualidad, ya que han mostrado su superioridad como grupo con respecto a los antipsicóticos de primera generación (FGAs). Sin embargo, existe poca información en la que basar la elección de un primer antipsicótico específico tras un PEP, puesto que hay pocas comparativas directas entre antipsicóticos a largo plazo en la práctica clínica. Con el primer estudio, pretendemos aportar información de calidad relativa a las diferencias en la efectividad a largo plazo (3 años de seguimiento), entre tres antipsicóticos ampliamente utilizados (aripiprazol, quetiapina y ziprasidona). Las diferencias específicas en sus correspondientes perfiles de eficacia y seguridad podrían determinar cambios en su rendimiento a lo largo del seguimiento a medio y largo plazo. Nuestro estudio aporta una amplia muestra, casi completamente integrada por pacientes sin tratamiento antipsicótico previo con un largo periodo de seguimiento a tres años que resultará fundamental para comparar las tasas de discontinuación entre los distintos tratamientos.

##### **Segundo Estudio** (Gómez-Revuelta et al., 2020):

- Se trata de un pooled análisis en el que se comparan de forma directa en términos de efectividad, seis de los antipsicóticos más ampliamente utilizados en el mundo en la práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. Con este estudio, pretendemos ofrecer una perspectiva detallada sobre la efectividad, eficacia y tolerabilidad de cada fármaco para contribuir en la elección óptima basada en la evidencia del tratamiento a largo plazo en la esquizofrenia desde el PEP (Crespo-Facorro et al., 2012; Gómez-Revuelta et al., 2018). Con ello, se explora, además, la posibilidad de identificar predictores de curso benigno vinculados a tratamientos antipsicóticos específicos, lo cual, a su vez, facilitaría el desarrollo de tratamientos personalizados.

### **3.2. Hipótesis:**

Las enfermedades del espectro de la esquizofrenia se agrupan en un cluster sindrómico con una prevalencia cercana al 2% de la población general en nuestro país y un elevado coste sociosanitario, además de un impacto dramático en términos de costes personales y familiares. Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, los trastornos esquizofrénicos constituyen a menudo una entidad crónica, tendente a la recaída y a la remisión incompleta. Su evolución puede determinar un resultado altamente discapacitante con una significativa merma en la funcionalidad y la esperanza de vida de los pacientes. En estos momentos, carecemos de elementos clínicos o marcadores biológicos fiables que nos permitan discriminar desde las fases iniciales a aquellos pacientes con mayores probabilidades de evolucionar hacia un curso discapacitante de la enfermedad. Su identificación permitiría optimizar el abordaje terapéutico de esta enfermedad. La sucesión de recaídas constituye uno de los principales predictores de evolución hacia un pronóstico negativo de la enfermedad considerando que la acumulación de tiempo de psicosis tiene un potencial efecto neurotóxico. La no adherencia al tratamiento antipsicótico representa, por su parte, el principal predictor de recaídas tras un primer episodio de psicosis. Así pues, cobra particular relevancia la elección de un tratamiento psicofarmacológico (combinado con un abordaje psicoterapéutico y sociofamiliar), inicial que se adecúe a las necesidades del paciente en términos de efectividad (eficacia, seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad). Con ello, se minimizarían las probabilidades de discontinuación terapéutica, minimizando las posibilidades de recaída y frenando así el deterioro asociado a la progresión de la enfermedad.

Tal y como se ha descrito en apartados anteriores, la mayor parte de los pacientes alcanzan una remisión clínica respecto a los síntomas positivos de la psicosis gracias a la administración de tratamiento antipsicótico. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes recaerán en una o más ocasiones durante los primeros cinco años de enfermedad. Cada nueva recaída aumenta el riesgo de cronicidad. Por ello, la prevención de recaídas es tan determinante para alcanzar una modificación en cuanto al pronóstico funcional de la enfermedad.

Tradicionalmente, se mantenía la creencia, escasamente validada a través de estudios comparativos rigurosos, de que la eficacia clínica entre los distintos antipsicóticos era similar. Nuestra propuesta pretende desenmascarar posibles diferencias en cuanto a la presencia de perfiles diferenciados de tolerabilidad, eficacia y adherencia para la reducción de clínica psicótica, aceptabilidad del tratamiento y funcionalidad a través del impacto de cada tipo de tratamiento antipsicótico en la reducción de las tasas de discontinuación y la prolongación de los tiempos bajo tratamiento (medidas fundamentales para valorar la efectividad global del tratamiento antipsicótico).

### **Primer estudio:**

- Nuestra hipótesis es que el uso de aripiprazol, quetiapina y ziprasidona en el tratamiento del PEP resultará en resultados de efectividad diferentes tras un seguimiento a largo plazo de tres años. Como hipótesis secundaria, pensamos que la disparidad en los perfiles de eficacia, adherencia y emergencia de efectos secundarios podría mediar en estas diferencias en términos de efectividad.

### **Segundo estudio:**

- Hipotetizamos que las diferencias concernientes a la eficacia, tolerabilidad y adherencia que ofrecen como resultado diferencias en la efectividad global del tratamiento antipsicótico tras un PEP podrían ser aprovechadas para guiar una elección crítica y con impacto potencialmente modificador de curso de la enfermedad como es la del primer antipsicótico tras un PEP.





## 4. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 4.1 Ámbito del estudio:

Los datos de los estudios que constituyen esta tesis doctoral se han obtenido de una cohorte de pacientes que han sido tratados en un programa longitudinal de intervención denominado Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, Cantabria. Se trata de un programa de intervención clínica y de investigación, que abarca a la población con un PEP de Cantabria. En lo referente a la clínica, el programa incorpora estrategias de identificación de personas de riesgo, así como de diagnóstico e intervención precoz. Su objetivo es la atención clínica intensiva, multidisciplinar y personalizada de los sujetos con un PEP durante los 3 años siguientes al inicio de la psicosis, considerando este como el periodo crítico de la enfermedad. Para ello incorpora una fase de intervención aguda intensiva precoz, que se extiende durante los 3 primeros meses y en la que el énfasis se hace sobre el tratamiento farmacológico y una fase de seguimiento a medio plazo que se prolonga durante los tres años siguientes e incorpora además estrategias de intervención psicológica y social, con el objetivo de lograr una remisión psicopatológica precoz, una recuperación funcional, prevenir recaídas, realizar psicoeducación sobre factores de riesgo y factores protectores, prevenir tanto la discapacidad como el estigma y favorecer la reintegración social y laboral. A nivel de investigación, el programa incorpora líneas de investigación clínica, farmacológica, inmunológica, neurocognitiva, de imagen cerebral, de metabolismo y genética. Su objetivo es profundizar en el conocimiento del origen de la enfermedad y en los factores que condicionan su curso evolutivo y recuperación psicopatológica y funcional, investigando también la efectividad, aceptabilidad y relación coste- efectividad de las intervenciones y estructuras asistenciales que son utilizadas para su tratamiento.

Los estudios y proyectos de investigación del programa PAFIP, incluidos los que forman parte de esta tesis, se han llevado a cabo de acuerdo con los estándares internacionales de ética en investigación clínica y fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria. Tanto los pacientes como sus familiares dieron su consentimiento por escrito para participar en las diversas áreas de investigación del programa.

## 4.2. Muestra del estudio:

### ☐ Criterios de inclusión para los pacientes

- Edad entre 15 y 60 años en el momento de inclusión al programa PAFIP.
- Residencia habitual en Cantabria.
- Presentar un PEP. Definimos como PEP a aquellos sujetos con sintomatología psicótica no afectiva, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas psicóticos, que contactan por primera vez con un equipo especializado de salud mental.
- Ausencia de tratamiento previo con antipsicóticos o, en caso de tratamiento antipsicótico previo, un periodo máximo de tratamiento de seis semanas a lo largo de toda la vida del paciente. En caso de tratamiento en el momento de la evaluación, se llevó a cabo un periodo de lavado de 2-4 días antes de iniciar el tratamiento aleatorizado y de llevar a cabo las correspondientes determinaciones analíticas y evaluaciones clínicas.
- Diagnóstico en el momento de la inclusión de alguno de las siguientes patologías: trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno psicótico no especificado, que será confirmado 6 meses después de la inclusión al programa por un psiquiatra con experiencia, utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I).

- Criterios de exclusión para los pacientes:
  - Cumplir criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el abuso de sustancias (sí se incluyeron en el estudio el consumo y el abuso) o discapacidad intelectual.
  - No capacidad para la firma o revocación del consentimiento informado.
  - Antecedentes de daño cerebral o enfermedad neurológica.

#### **4.3 Diseño de la Tesis Doctoral:**

Los pacientes incluidos en esta tesis doctoral fueron ingresando en PAFIP en dos fases diferentes, aunque consecutivas (2001–2005 y 2005–2011). El primer estudio que se presentará en este trabajo es un ensayo clínico aleatorizado, dosis-flexible y en modalidad abierta. El segundo estudio, es un pooled análisis que integra los datos recogidos en el primer estudio de la tesis junto con los datos recogidos en un ensayo clínico previo llevado a cabo entre 2001 y 2005 con idénticas características metodológicas. Durante la primera fase, desde febrero de 2001 hasta septiembre de 2005, los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con olanzapina, risperidona o haloperidol. En la segunda fase, entre octubre de 2005 y enero de 2011, los pacientes fueron aleatorizados asignándose a tratamiento con aripiprazol, ziprasidona o quetiapina. En el momento de inclusión en el programa y, antes de iniciar la medicación, se realizaron los siguientes procedimientos: analítica de sangre en ayunas, recogida de medidas antropométricas (peso y talla) y evaluación psicopatológica mediante la utilización de varias escalas clínicas (BPRS, SANS y SAPS, CDSS, YMRS) y una entrevista estructurada, que se describirán en detalle en el siguiente apartado. Posteriormente, por un método de aleatorización generado por un ordenador y controlado por un estadístico, se aleatorizó a los pacientes a las distintas líneas de tratamiento desarrolladas en cada fase.

Un total de 406 pacientes fueron propuestos para su admisión en PAFIP a lo largo de todo el periodo referido. De todos ellos, 376 reunieron criterios para su admisión definitiva. En el momento de su admisión en el estudio, todos los pacientes excepto 11 (2.92%) carecían de historia previa de tratamiento con antipsicóticos (duración media de tratamiento = 2.75 semanas, DE = 1.8, rango = 0.4–4.0). Antes de empezar con el medicamento asignado, estos participantes se sometieron a un período de 2 a 4 días de lavado.

Las dosis antipsicóticas medias empleadas durante los estudios expresadas en dosis equivalentes de clorpromazina (CPZeq; mg / d) (Woods, 2003) fueron las siguientes: olanzapina 5–20 mg / día (100–400 CPZeq), risperidona 3–6 mg / día (150–300 CPZeq), haloperidol 3–9 mg / d (150–450 CPZeq), quetiapina 100–600 mg / día (133.33–800 CPZeq), ziprasidona 40–160 mg / día (66.67–266.67 CPZeq) y aripiprazol 5–30 mg / d (66.67–400 CPZeq).

En cuanto al manejo clínico, se siguió un programa de titulación rápida (5 días), hasta alcanzar la dosis óptima. Este proceder se usó como regla a menos que ocurrieran efectos secundarios graves. A criterio del psiquiatra responsable del caso, la dosis y el tipo de medicación antipsicótica podía modificarse según la eficacia clínica y el perfil de efectos secundarios durante el período de seguimiento. Se permitió el empleo de anticolinérgicos, hipnóticos y benzodiacepinas por razones clínicas. No se administraron anticolinérgicos profilácticamente. También se permitió el uso de antidepresivos y eutimizantes en aquellos casos en que fue clínicamente necesario. Se analizó la posibilidad de que el uso de esta medicación concomitante pudiese actuar como posible factor de confusión, sesgando los resultados en alguno de los dos brazos de tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Además, en cada uno de los estudios se analizó la probabilidad de que el resto de las variables sociodemográficas (sexo, edad, IMC, consumo de tabaco y consumo de cannabis) pudiesen actuar como potenciales factores de confusión o variables modificadoras del efecto.

#### **4.4. Evaluación clínica:**

**La evaluación psicopatológica se ha realizado a través de las siguientes escalas y entrevistas clínicas:**

- Versión española del Brief Psychiatric Rating Scale –BPRS– (Overall & Gorham, 1962). La escala BPRS hace una evaluación de las características de los principales síntomas psiquiátricos. La versión utilizada consta de 24 ítems, cada uno de los cuales se puntúa en una escala del 1 al 7, donde la puntuación 1 es equivalente a “ausencia del síntoma”, 2 “muy leve”, 3 “leve”, 4 “moderado”, 5 “moderadamente grave”, 6 “grave” y 7 “extremadamente grave”.
- Versión española de la escala de severidad de la Clinical Global Impression - CGI- (Guy, 1976). Esta escala de 7 puntos (desde la normalidad hasta un grado de extrema gravedad clínica) ofrece una visión sobre la gravedad clínica del paciente en el momento de su evaluación con respecto a la experiencia pasada del clínico con pacientes que tuvieran el mismo diagnóstico. Permite secuenciar tanto la gravedad en cada evaluación como la eficacia de las intervenciones terapéuticas.
- Versión española de la Scale for the Assessment of Negative Symptoms –SANS– (N. C. Andreasen, 1989). Dicha escala consta de cinco ítems que están relacionados con los síntomas de alogia, apatía, asociabilidad, aplanamiento afectivo y atención.
- Versión española de la Scale for the Assessment of Positive Symptoms –SAPS– (N. Andreasen, 1984). Dicha escala consta de cinco ítems que están relacionados con delirios, alucinaciones, conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado.

- Versión española de la Calgary Depression Scale for Schizophrenia -CDSS- (Addington, Addington, & Maticka-Tyndale, 1993). Esta es una escala estructurada de 9 ítems específicamente diseñada para la evaluación de la depresión en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.
- Versión española de la Young Mania Rating Scale -YMRS- (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978). Esta es una escala de 11 ítems que permite la aportación de información por parte de informantes ajenos al paciente y representa la escala más empleada para la evaluación de la manía. Cada ítem tiene 5 niveles de gravedad y, cuatro de ellos (irritabilidad, habla, contenido del pensamiento y conductas disruptivas/agresivas) precisan de esa doble ponderación (evaluador e informante).
- Versión española de la Udvalg for Kliniske Undersogelser -UKU- (Committee of Clinical Trials) (Lingjærde, Ahlfors, Bech, Dencker, & Elgen, 1987). Esta es una completa herramienta que permite la monitorización de efectos secundarios y que ha sido ampliamente utilizada en investigación relacionada con el empleo de tratamientos antipsicóticos.
- Versión española de la Simpson-Angus Rating Scale -SARS- (Simpson & Angus, 1970). Esta es una escala que mide la aparición de síntomas parkinsonianos inducidos por el tratamiento. El evaluador pide al paciente llevar a cabo hasta diez tareas diferentes y evalúa su respuesta con una escala de 0-4 en cada ítem (normal-grave). Algunos síntomas específicos incluyen rigidez muscular, temblor, evaluación de distintos reflejos y salivación.
- Versión española de la Barnes Akathisia Scale -BAS- (Barnes, 1989). Esta escala heteroaplicada evalúa la gravedad de la acatisia inducida por fármacos. Es la escala más empleada con este propósito e incluye medidas tanto objetivas como subjetivas tales como el nivel de inquietud del paciente.

- Versión española de la entrevista psiquiátrica SCID-I (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). Se trata de una entrevista psiquiátrica estructurada que permite diagnosticar los trastornos psiquiátricos incluidos en el Eje I del DSM

#### **4.5. Variable principal: Efectividad.**

La medida fundamental para la determinación de la efectividad del tratamiento antipsicótico es la tasa de discontinuación del tratamiento por cualquier causa. Esta viene representada por el porcentaje de discontinuación por cualquier causa del tratamiento inicialmente asignado (aquellos pacientes que completaron los tres años de seguimiento, y que, en algún momento del seguimiento, abandonaron o cambiaron el tratamiento inicialmente asignado por el motivo que fuese) y por el tiempo medio hasta la discontinuación del tratamiento por cualquier causa. Estas son medidas de aproximación a la efectividad ampliamente utilizadas en la literatura para la evaluación de la efectividad del tratamiento antipsicótico. Se recogieron cuatro razones fundamentales para la discontinuación: (1) No eficacia o insuficiente, (2) efectos secundarios significativos, (3) no adherencia, y (4) otras causas. La no eficacia o insuficiente eficacia se estableció a juicio del psiquiatra a cargo de cada caso tras tres semanas de tratamiento en dosis adecuadas y garantizando la toma de tratamiento supervisada. Por su parte, la adherencia se evaluó a través de la información aportada por el paciente, sus familiares cercanos y el equipo terapéutico involucrado en el seguimiento (enfermera, trabajadora social, psicóloga y psiquiatras). De acuerdo con definiciones previas (Gómez-Revuelta et al., 2018), los pacientes se dicotomizaron entre aquellos que mantenían una buena adherencia (definida como la toma regular de al menos el 90 por ciento de la medicación prescrita) y una pobre adherencia (cumplimiento medio o bajo del tratamiento). En caso de existir más de una razón para la discontinuación del tratamiento, se seleccionó aquella de mayor importancia de acuerdo con el ranking descrito en la parte de arriba de esta sección.



#### **4.6. Variables secundarias: Eficacia y tolerabilidad**

Las medidas de eficacia fueron las variaciones medias desde la admisión en el programa hasta la finalización del seguimiento a los tres años en las escalas clínicas correspondientes a la sintomatología psicótica: BPRS, SAPS y SANS. Además, se llevaron a cabo análisis adicionales que incluyeron los cambios en los valores totales a tres años en CGI, CDSS y YMRS. Se definió a los pacientes como respondedores a dosis óptimas de antipsicóticos en aquellos casos en que alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  de la puntuación total en la escala BPRS y una puntuación en la escala de gravedad de la CGI  $\leq 4$  a los seis meses tras el inicio del tratamiento. Los efectos secundarios se evaluaron, tal y como se describió en el apartado previo, empleando la escala UKU. Únicamente se registraron aquellos efectos secundarios que puntuaron como moderados o graves y que podían presentar una relación causal plausible con el tratamiento antipsicótico de cara al presente estudio. Tanto la acatisia derivada del inicio del tratamiento como otros síntomas extrapiramidales vinculados al mismo fueron evaluados empleando las escalas específicas BAS y SARS.

#### **4.7. Análisis estadístico:**

Todos los datos fueron testados para asegurar la normalidad (usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov) así como la homogeneidad de las varianzas (para ello se empleó el test de Levene). Para garantizar la comparabilidad entre los distintos grupos, las variables clínicas y sociodemográficas se evaluaron empleando las pruebas de ANOVA o Kruskal-Wallis en caso de que las variables fueran continuas y, en caso de que se tratase de variables cualitativas, se emplearon test de chi-cuadrado.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los log-rank test se emplearon para la evaluación del tiempo medio hasta la discontinuación por cualquier causa. Con respecto a estos dos análisis, los pacientes fueron seguidos desde su inclusión en el estudio hasta la discontinuación del tratamiento inicial asignado o censurados en caso de pérdida de información del seguimiento. El tiempo de supervivencia se censuró bien por el final del periodo de observación o por pérdidas durante el periodo de seguimiento. Para las medidas de eficacia y de tolerabilidad/seguridad se emplearon tanto análisis por intención de tratar como análisis por protocolo. Las diferencias entre los distintos grupos en el grado de variación de las distintas puntuaciones clínicas en el momento de inclusión en el programa se evaluaron con ANCOVA tras controlar por dichos valores iniciales.

Finalmente, hay que señalar que las comparaciones entre las tasas de discontinuación y la prevalencia de efectos secundarios al igual que empleo de tratamiento concomitante entre los distintos antipsicóticos se llevaron a cabo mediante test de chi-cuadrado realizando test de corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples en aquellos casos en que fue necesario. Para el análisis estadístico se usó el paquete informático STATA 15.1. Las pruebas estadísticas realizadas fueron bilaterales, con un intervalo de confianza del 99%.



## 5. RESULTADOS:

### 5.6. Primer Estudio: “Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone”

Marcos Gómez-Revuelta, José María Pelayo-Terán, María Juncal-Ruiz, Víctor Ortiz-García de la Foz, Javier Vázquez-Bourgon, Ana González-Pinto, Benedicto Crespo-Facorro.

International Journal of Neuropsychopharmacology (2018) 21(12): 1090–1101

A continuación, se resumen los principales hallazgos del artículo:

- La tasa global de abandono del seguimiento a 3 años fue baja, no existiendo diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento ( $n = 39$ ; 19.3%). De todos ellos, un total de 22 pacientes abandonaron el seguimiento antes de la discontinuación del tratamiento y esos pacientes fueron censurados para los análisis de supervivencia. Un total de cuatro pacientes llevaron a cabo suicidio consumado durante el periodo de seguimiento y un quinto paciente falleció debido a muerte súbita (Figura 10).
- La tasa de discontinuación por cualquier causa arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento. Los pacientes bajo tratamiento inicial con quetiapina presentaron una tasa de discontinuación muy superior con respecto a aquellos tratados con ziprasidona y aripiprazol.
- El tiempo (días) hasta que aproximadamente el 50% de los pacientes de cada grupo discontinuara el tratamiento por cualquier causa fue de 452 días para aripiprazol, 251 días para ziprasidona y 60 días para quetiapina. Esto tradujo una diferencia estadísticamente significativa global (Figura 9) y también en las comparativas directas entre los distintos fármacos: tanto los pacientes bajo tratamiento inicial con aripiprazol como los que fueron inicialmente tratados con ziprasidona presentaron cifras medias significativamente más prolongadas que los tratados con quetiapina. En el caso de la comparativa entre aripiprazol y ziprasidona, se apreció una tendencia a la

no discontinuación favorable al primero.

- La principal razón que explica estas diferencias en las tasas y tiempos hasta la discontinuación habría que buscarla en los pobres resultados de eficacia en el grupo de la quetiapina. En este grupo, la no eficacia o insuficiente eficacia fue el principal motivo para explicar las diferencias en las tasas de discontinuación. Estos tenían significativamente más probabilidades de discontinuación por este motivo que los pacientes bajo tratamiento con aripiprazol o ziprasidona. En cambio, no se encontraron diferencias en términos de no eficacia o insuficiente eficacia entre aripiprazol y ziprasidona.
- La dosis media de cada antipsicótico (SD) previa a la discontinuación por cualquier causa fue de: aripiprazol, 15.7 mg (8.6); ziprasidona, 80.4 mg (40.3); y quetiapina, 490 mg (251.1).
- Se apreciaron diferencias entre los distintos grupos en lo relativo a las tasas de discontinuación por efectos secundarios. De manera que, los pacientes tratados con ziprasidona discontinuaron el tratamiento más frecuentemente por efectos secundarios que aquellos tratados inicialmente con aripiprazol o quetiapina. No hubo diferencias significativas entre aripiprazol y quetiapina en su comparativa directa.
- En términos de adherencia, el análisis por intención de tratar mostró que los pacientes que iniciaron tratamiento con aripiprazol tenían más probabilidades de discontinuar la terapia por esta causa que los pacientes que iniciaban el seguimiento con ziprasidona; sin embargo, no hubo diferencias significativas en el resto de comparativas directas.
- Al final del seguimiento de 3 años, no se apreciaron diferencias significativas en las dosis medias de tratamiento ajustadas en equivalentes de CPZ en los pacientes que mantuvieron el tratamiento inicialmente asignado entre los distintos grupos de tratamiento.
- No se encontraron diferencias reseñables entre los distintos grupos de tratamiento en la evaluación basal y a 3 años en las distintas escalas clínicas.
- La tasa de respondedores fue similar entre los distintos grupos. Todos los tratamientos redujeron como mínimo 4 puntos la escala de gravedad de la CGI entre la evaluación inicial y los tres años de seguimiento (en aquellos

pacientes que cumplieron todo el seguimiento) sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

- En el análisis por intención de tratar de los efectos secundarios, es de reseñar que únicamente se apreciaron diferencias significativas en los apartados de sedación/somnolencia y aumento de la duración del sueño entre aripiprazol y quetiapina, siendo desfavorables al segundo. No hubo diferencias significativas en los análisis por protocolo.
- Sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas, un mayor número de pacientes en los grupos de ziprasidona y aripiprazol experimentaron acatisia en comparación con los pacientes tratados con quetiapina. No se apreciaron diferencias en lo relativo a la aparición de otros efectos secundarios de tipo extrapiramidal.
- Con relación al empleo de otros tratamientos concomitantes, solo se apreció una mayor necesidad de uso de benzodiacepinas en el grupo de aripiprazol en su comparativa directa con quetiapina.

### **5.7. Segundo estudio: “Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone.”**

Marcos Gómez-Revuelta, José María Pelayo-Terán, María Juncal-Ruiz, Javier Vázquez-Bourgon, Paula Suárez-Pinilla, Rodrigo Romero-Jiménez, Esther Setién Suero, Rosa Ayesa-Arriola, Benedicto Crespo-Facorro.

International Journal of Neuropsychopharmacology (2020) 23(4): 217–229

A continuación, se resumen los principales hallazgos del segundo artículo:

- Un 79.25 % del total de 376 pacientes incluidos en el estudio completaron el seguimiento a tres años. Un idéntico 79.25% incurrió en una discontinuación del tratamiento por cualquier causa a lo largo de dicho periodo (Figura 12).
- El ranking de discontinuación, de mayor a menor, ajustado por su tasa correspondiente fue el siguiente: quetiapina, haloperidol, ziprasidona, aripiprazol, risperidona y olanzapina.

- La mediana de tiempo (días) hasta la discontinuación fue de 855 días para olanzapina, 786 risperidona, 452 aripiprazol, 295 haloperidol, 251 ziprasidona y 60 días para quetiapina (Figura 11).
- En la comparativa directa entre los distintos antipsicóticos, encontramos diferencias significativas múltiples entre los distintos tratamientos. Como resultado de estas, podemos distinguir, a su vez, un primer grupo de mayor efectividad integrado por olanzapina, risperidona y aripiprazol y un grupo de baja efectividad integrado por ziprasidona, haloperidol y quetiapina.
- En cuanto a los motivos específicos para la discontinuación, los pacientes del grupo de quetiapina presentaron una mayor y estadísticamente significativa probabilidad de discontinuación por no eficacia o insuficiente eficacia en su comparativa directa con cualquiera del resto de grupos de tratamiento. Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas en ese sentido en la comparativa directa entre el resto de los grupos entre sí (Tabla 1).
- Las dosis medias (SD) (ajustadas en equivalentes de CPZ) previas a la discontinuación por no eficacia o insuficiente eficacia fueron: aripiprazol-520 CPZeq (SD = 131.7), ziprasidona-386.5 CPZeq (SD = 149.5), haloperidol-351.8 CPZeq (SD = 164.9), olanzapina-510 CPZeq (SD = 292.4), risperidona-550 CPZeq (SD = 229.1), y quetiapina-586.2 CPZeq (SD = 251.1).
- Se apreciaron diferencias significativas entre distintos grupos en las tasas de discontinuación atribuibles a efectos secundarios. Los pacientes que iniciaron su seguimiento con ziprasidona discontinuaron con mayor frecuencia el tratamiento por este motivo que los de aripiprazol, olanzapina y quetiapina. No hubo diferencias en el resto de comparativas directas (Tabla 1).
- Con respecto a la adherencia como principal motivo para la discontinuación: el grupo de risperidona mostró una adherencia estadísticamente superior con respecto a aripiprazol, quetiapina y haloperidol. El grupo de aripiprazol también se mostró inferior en este sentido a la ziprasidona (Tabla 1).
- Con respecto a la eficacia clínica, se apreciaron múltiples diferencias en las comparativas directas entre los distintos antipsicóticos que pueden consultarse tanto en la tabla 3 del artículo como en el apartado específico de resultados.
- Efectos secundarios: la quetiapina se asoció a un aumento de somnolencia

comparada con aripiprazol. Sin embargo, la probabilidad de presentar amenorrea fue significativamente menor comparada con haloperidol y risperidona. Esta última produjo problemas de disfunción eyaculatoria con una frecuencia estadísticamente significativa superior a la de aripiprazol. Finalmente, la olanzapina generó mayor ganancia ponderal que la ziprasidona. No hubo diferencias adicionales en los análisis por protocolo.

- En lo relativo a la aparición de efectos secundarios de tipo extrapiramidal, el haloperidol ofreció una probabilidad de emergencia de estos estadísticamente significativa en su comparativa directa con aripiprazol, ziprasidona y quetiapina; un resultado análogo se observó entre risperidona y ziprasidona, con mayor probabilidad de extrapiramidalismos en el primer grupo.
- No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a la acatisia, aunque un mayor número de pacientes bajo tratamiento con aripiprazol, haloperidol y ziprasidona expresaron quejas por este motivo en comparación con el resto de los grupos de tratamiento.
- Por lo que respecta al empleo de otros tratamientos concomitantes, el grupo de aripiprazol mostró una mayor probabilidad de precisar del uso de benzodiacepinas que los pacientes asignados a tratamiento con quetiapina, haloperidol y olanzapina. Además, tanto los pacientes del grupo de aripiprazol como los de los grupos de ziprasidona y quetiapina precisaron con mayor frecuencia del empleo de hipnóticos que los grupos de haloperidol, olanzapina y risperidona. Casi la mitad de la muestra precisó del empleo de anticolinérgicos en algún momento del seguimiento. De entre todos los grupos, el de olanzapina fue el que menos precisó de este tipo de tratamiento corrector.



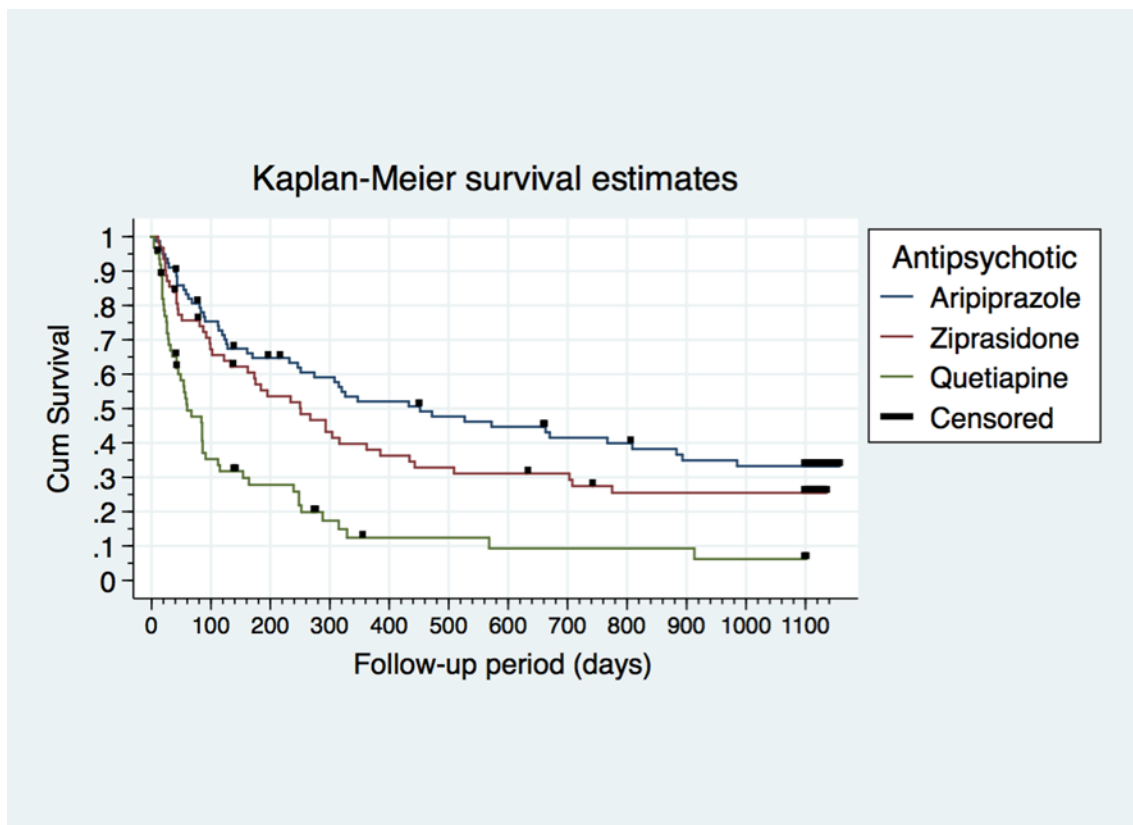


Fig. 9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se aprecia la supervivencia acumulada a lo largo del seguimiento. Comparativa de tres antipsicóticos: aripiprazol, quetiapina y ziprasidona a lo largo de tres años de seguimiento tras un PEP.

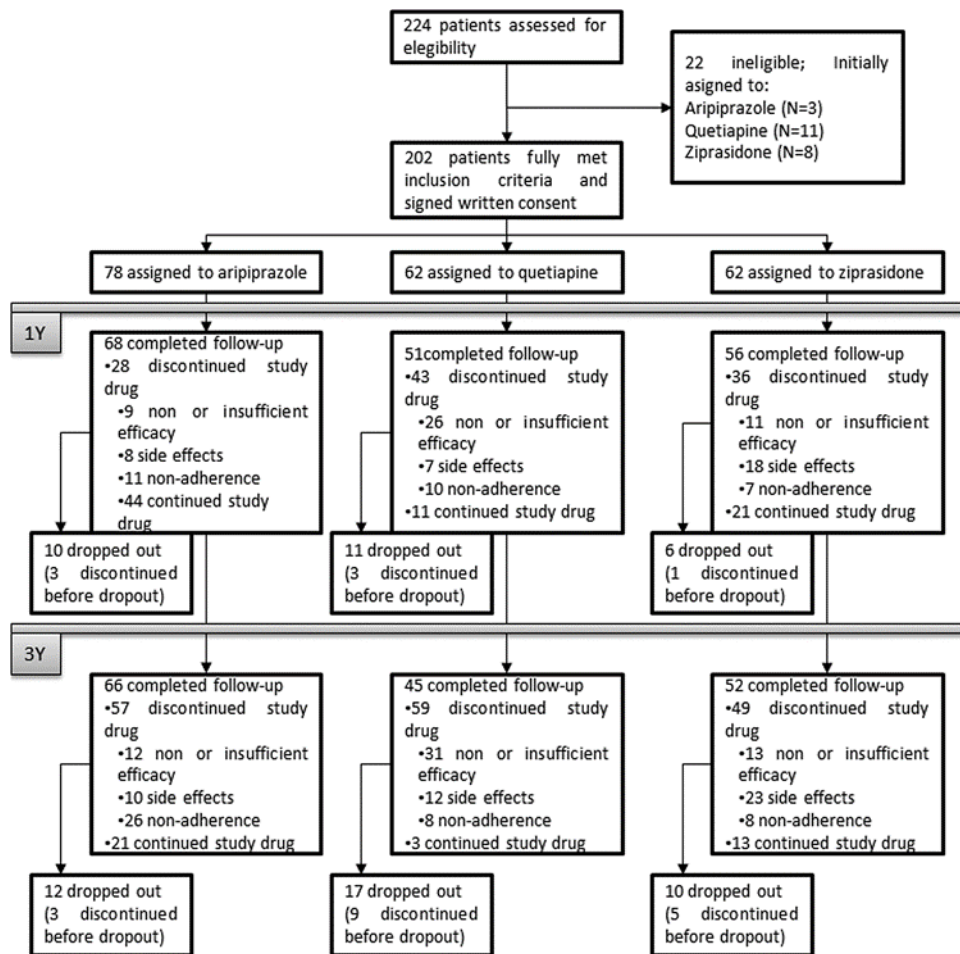


Figura 10. Diagrama de flujo. Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone

Fig. 11. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se aprecia la supervivencia acumulada a lo largo del seguimiento. Comparativa de seis antipsicóticos: olanzapina, risperidona, aripiprazol, haloperidol, ziprasidona y quetiapina a lo largo de tres años de seguimiento tras un PEP.

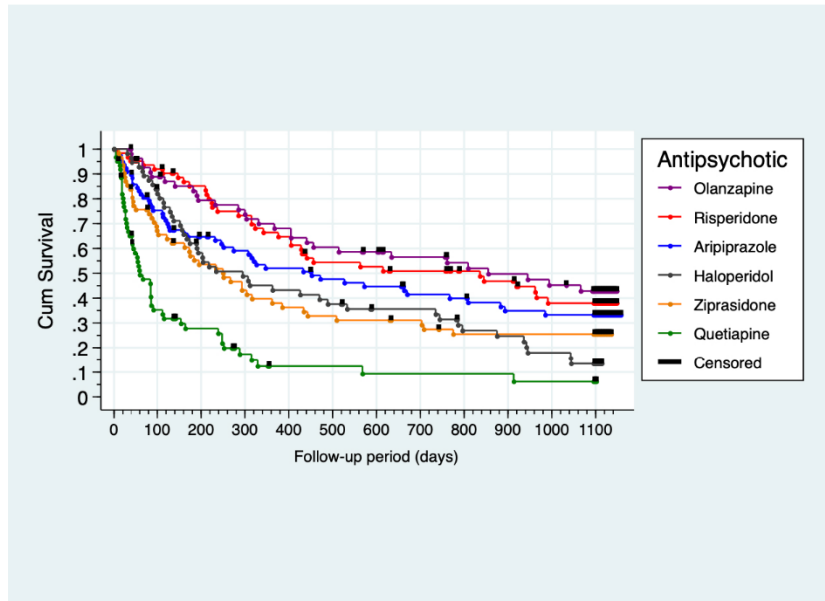


Figure 2: Kaplan-Meier survival graph. Any-cause discontinuation.

Tabla 1. Discontinuación por cualquier causa y por distintas causas. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone.

	Aripiprazol (n = 78)		Risperidona (n = 63)		Olanzapina (n = 55)		Quetiapina (n = 62)		Ziprasidona (n = 62)		Haloperidol (n = 56)		Total (n = 376)		$\chi^2$	P
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%		
Discontinuación por cualquier causa	57	73.08	45	71.43	38	69.09	59	95.53	49	79.03	50	89.28	298	79.25	79.86	.000
No eficacia	12	15.38	9	14.28	6	10.91	31	50.0	13	20.97	11	19.64	82	21.81	87.43	.000
No adherencia	26	33.3	6	9.53	15	27.27	12	19.3	8	12.9	16	28.57	83	22.07	25.87	.000
Efectos secundarios	10	12.83	20	31.75	8	14.55	8	12.9	23	37.1	18	32.14	87	23.14	19.80	.001
Abandono	9	11.54	10	15.87	9	16.36	8	13.33	5	8.06	5	8.93	46	12.23	15.13	.010

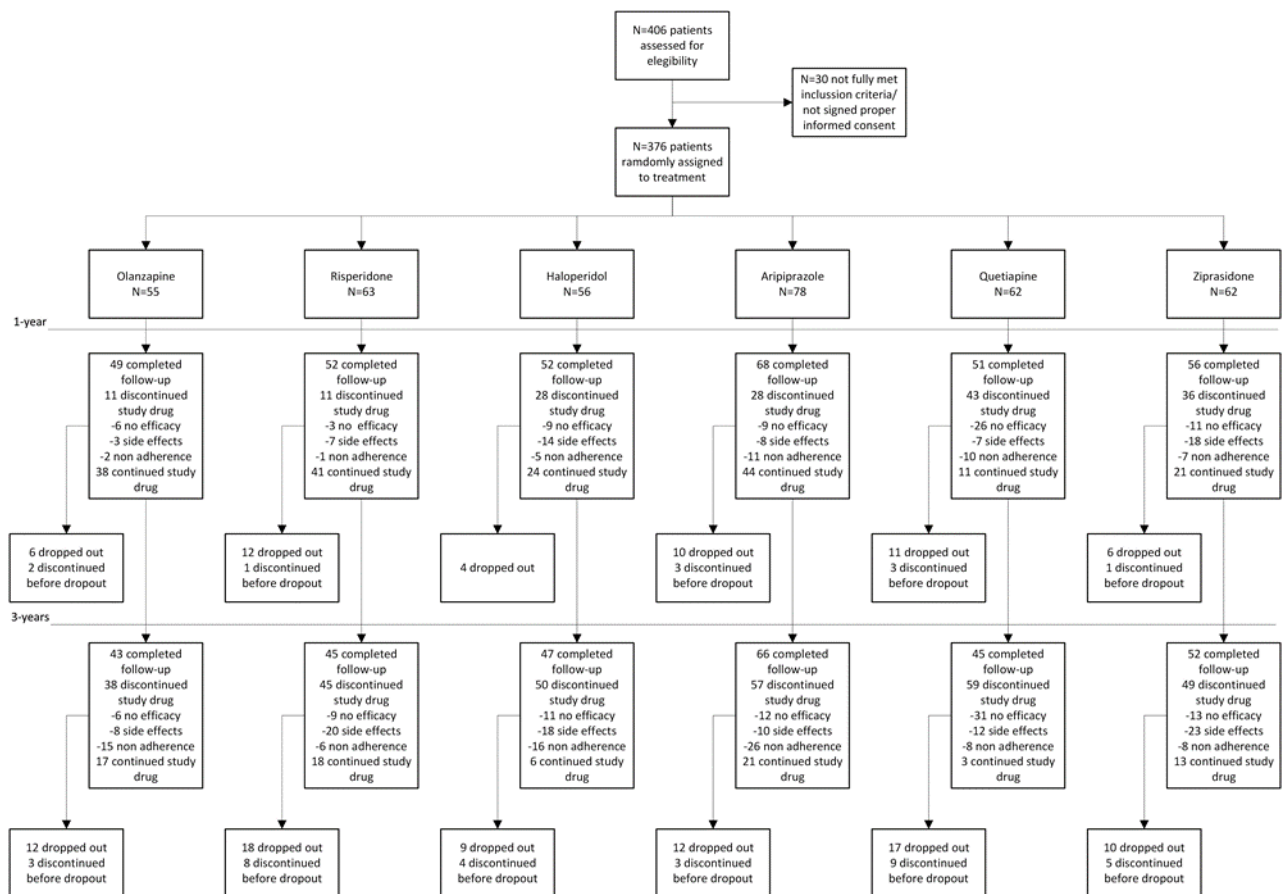


Figura 12. Diagrama de flujo. Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone.

regular research article

# Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone

Marcos Gómez-Revuelta,<sup>\*</sup> José María Pelayo-Terán, María Juncal-Ruiz, Víctor Ortiz-García de la Foz, Javier Vázquez-Bourgon, Ana González-Pinto, Benedicto Crespo-Facorro

University Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain (Dr Gómez-Revuelta, Dr Pelayo-Terán, Dr Juncal-Ruiz, Mr Ortiz-García de la Foz, Dr Vázquez-Bourgon, Dr Crespo-Facorro); CIBERSAM, Centro Investigación Biomédica en Red Salud Mental, Madrid, Spain (Dr Gómez-Revuelta, Dr Pelayo-Terán, Dr Juncal-Ruiz, Mr Ortiz-García de la Foz, Dr Vázquez-Bourgon, Dr González-Pinto, Dr Crespo-Facorro); Unidad de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital El Bierzo, Servicio de Salud de Castilla y León, Ponferrada (León), Spain (Dr Pelayo-Terán); Hospital Universitario de Álava, Osakidetza, Department of Psychiatry, UPV-EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain (Dr González-Pinto).

Correspondence: José María Pelayo Terán, MD, PhD, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL CIBERSAM, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain; Avda, Valdecilla, s/n. | 39008 Santander, Cantabria, Spain ([pelayoteran@gmail.com](mailto:pelayoteran@gmail.com)).

## Abstract

**Background:** Different effectiveness profiles among second-generation antipsychotics may be a key point to optimize treatment in patients suffering a first episode of psychosis to affect long-term outcome. The aim of this study was to compare the clinical effectiveness of aripiprazole, ziprasidone, and quetiapine in the treatment of first episode of psychosis at 3-year follow-up.

**Method:** From October 2005 to January 2011, a prospective, randomized, open-label study was undertaken. Two hundred-two first-episode, drug-naïve patients were randomly assigned to aripiprazole ( $n=78$ ), ziprasidone ( $n=62$ ), or quetiapine ( $n=62$ ) and followed-up for 3 years. The primary effectiveness measure was all cause of treatment discontinuation. In addition, an analysis based on the intention-to-treat principle was conducted in the analysis for clinical efficacy.

**Results:** The overall dropout rate at 3 years reached 19.3%. Treatment discontinuation rates were significantly different among treatment groups (aripiprazole=73.08%, ziprasidone=79.03%, and quetiapine=95.16%) ( $\chi^2=11.680$ ;  $P=.001$ ). Statistically significant differences in terms of nonefficacy, nonadherence, and side effects were observed among treatment groups along the 3-year follow-up determining significant differences in time to all-cause discontinuation (log-rank = 32.260;  $P=.001$ ). Significant differences between treatments were found in the categories of sleepiness/sedation ( $\chi^2=9.617$ ;  $P=.008$ ) and increased sleep duration ( $\chi^2=6.192$ ;  $P=.004$ ). No significant differences were found in the profile of extrapyramidal symptoms. Patients on aripiprazole were more likely to be prescribed benzodiazepines.

Received: May 8, 2018; Revised: September 6, 2018; Accepted: September 10, 2018

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of CINP.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

## Significance Statement

Preventing relapse after a first episode of psychosis (FEP) is a critical aim to improve long-term outcome of the disease. For this purpose, second-generation antipsychotics (SGAs) seem to be the mainstay of treatment due to their proven superior effectiveness compared with first-generation antipsychotics (FGAs). However, there is scarce information on which to base a prescribing decision after a FEP, because long-term direct comparisons among SGAs are limited in clinical practice. The present paper supplies evidence on the differences in terms of long-term effectiveness among 3 widely used SGAs (aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone). In this sense, quetiapine seemed to be the least effective treatment of the trio. Each treatment presented with a different pattern of discontinuation regarding the causes and the time at which discontinuation was more likely to occur. Establishing differences between SGAs regarding risks and benefits of treatments may help clinicians in decisions about prescribing after FEP.

**Conclusions:** First-episode psychosis patients on quetiapine were more likely to discontinue treatment due to nonefficacy. Identifying different discontinuation patterns may contribute to optimize treatment selection after first episode of psychosis.

**Keywords:** antipsychotic agents, schizophrenia, first-episode psychosis, effectiveness

## Introduction

The early stages after the onset of a first episode of psychosis (FEP) are crucial for the long-term outcome of the disease (Robinson et al., 2005). The course and outcome of schizophrenia are characterized by mainly unexplained heterogeneity (van Os and Kapur, 2009), showing good outcome in <50% of patients (Menezes et al., 2006; Lally et al., 2017). Additionally, three-quarters of all patients who experience a remission from an FEP will have a recurrence of psychotic symptoms within a year of treatment discontinuation, and 95% to 100% of these may experience clinical deterioration (Zipursky et al., 2014). In this sense, prevention of recurrent episodes is likely to be critical to prevent disease progression (Lieberman et al., 2008; Emsley et al., 2013a), and nonadherence to medication seems to represent the highest risk factor (a 4-fold risk) for relapse after an FEP (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Caseiro et al., 2012; Emsley et al., 2013b; García et al., 2016). Given that currently it is not possible to discern clearly those individuals that will stay in a benign course from those with a more severe outcome (Leucht et al., 2012), maintenance treatment should be the preferred option even in stable patients after an FEP to remain in recovery (Buchanan et al., 2010; Gaebel et al., 2011). In recent years, this recommendation has been challenged by concerns about the potential antipsychotics long-term adverse outcomes (Wunderink et al., 2013; Gotzsche et al., 2015; Moncrieff, 2015) such as antipsychotic-induced dopamine D2 receptor sensitization, brain volume loss, metabolic syndrome, and other negative effects on physical health (Murray et al., 2016; Goff et al., 2017). These concerns have been minimized by the results of large cohort studies published in recent years indicating that the use of antipsychotics is associated with a lower risk of death or severe health problem when compared with no use (Vanasse et al., 2016; Tiihonen et al., 2017). However, there is still a debate about what is the optimal long-term treatment for patients with an FEP. Although second-generation antipsychotics (SGAs) seem to be the mainstay of treatment to improve the long-term prognosis of people with an FEP, there is scarce information about their differential effectiveness in the long term (Crespo-Facorro et al., 2012). These differences among SGAs in terms of effectiveness might be a key point to optimize the selection of the most appropriate antipsychotic in FEP patients (Shrivastava et al., 2010; San et al., 2012). Nonetheless, direct comparisons between the different SGAs are limited in real world clinical practice (Crespo-Facorro

et al., 2014). All-cause time to treatment discontinuation has been accepted as a proxy measure of effectiveness, incorporating a measure of tolerability (absence of significant side effects) of the medication and clinical efficacy (Lieberman et al., 2005; Kahn et al., 2008). A recent systematic review and pairwise meta-analysis suggested that there is little evidence on which to base drug choice in terms of efficacy in patients presenting with first-episode schizophrenia, so that treatment decisions in this population should be guided by side-effect profiles (Zhu et al., 2017). Previous studies investigating the effectiveness of different SGAs in the short (Crespo-Facorro et al., 2013; Robinson et al., 2015) and mid-term have revealed significant differences in terms of risk of treatment discontinuation SGAs (Lieberman et al., 2005; Robinson et al., 2005; Ciudad et al., 2008; Kahn et al., 2008; Johnsen et al., 2010; Crespo-Facorro et al., 2012; San et al., 2012; Noguera et al., 2013; Zhu et al., 2017). Specific short- and long-term distinctions in clinical efficacy and safety profiles of individual antipsychotics may determine changes in SGAs effectiveness across time. Our study provides a large follow-up period of 3 years, which is an important variable when comparing antipsychotic retention rates (as discontinuation rates generally increase with time) and a sample almost fully integrated by antipsychotic-naïve FEP patients.

Our hypothesis was that the use of aripiprazole, ziprasidone, or quetiapine to treat individuals with an FEP in our study would result in different effectiveness in the long term (3 years). Second, we hypothesized that disparity in efficacy, adherence, and side-effect occurrence may mediate these differences in terms of effectiveness. The aim of this study was to compare directly 3 widely used SGAs and identify differences among them regarding the risks and benefits of each one to guide decisions about prescribing treatment of individuals presenting with FEP.

## Experimental procedures

### Study Setting

Data for the present investigation were obtained from an ongoing epidemiological and 3-year longitudinal intervention program of first-episode psychosis called Programa de Atención a Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) conducted at the outpatient clinic and inpatient unit of the University Hospital Marqués



de Valdecilla, Spain (Pelayo-Terán et al., 2008). Conforming to international standards for research ethics, this program was approved by the local institutional review board. Patients meeting inclusion criteria and their families provided written informed consent prior to their inclusion in the program.

## Subjects

From October 2005 to January 2011, all referrals to PAFIP were screened for patients who met the following criteria: (1) 15 to 60 years; (2) living in the catchment area; (3) experiencing their FEP; (4) no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, a total lifetime of adequate antipsychotic treatment of <6 weeks; and (5) DSM-IV criteria for brief psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizophrenia, or schizoaffective disorder. Patients were excluded for any of the following reasons: (1) meeting DSM-IV criteria for drug dependence, (2) meeting DSM-IV criteria for mental retardation, or (3) having a history of neurological disease or head injury. The diagnoses were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 2002) carried out by an experienced psychiatrist 6 months after the baseline visit. Our operational definition for an FEP included individuals with a nonaffective psychosis (meeting the inclusion criteria defined above) who had not received previous antipsychotic treatment regardless of the duration of psychosis.

## Study Design

This was a prospective, randomized, flexible dose, open-label study. We used a simple randomization procedure. An automated randomization list was drawn up. At study intake, all patients but 8 were antipsychotic naïve. Before starting on the assigned drug, these subjects underwent a 2- to 4-day washout period. Mean antipsychotic doses expressed as chlorpromazine equivalents (mg/d) (Woods, 2003) were as follow: quetiapine 100 to 600 mg/d (133.33–800 mg/d of chlorpromazine), ziprasidone 40 to 160 mg/d (66.67–266.67 mg/d of chlorpromazine), and aripiprazole 5 to 30 mg/d (66.67–400 mg/d of chlorpromazine). A rapid titration schedule (5 days), until optimal dose was reached, was used as a rule unless severe side effects occurred. At the treating psychiatrist's discretion, the dose and type of antipsychotic medication could be changed based on clinical efficacy and the profile of side effects during the follow-up period. Anticholinergic medications, lorazepam and clonazepam, were permitted for clinical reasons. No anticholinergic agents were administered prophylactically. Antidepressants and mood stabilizers were permitted if clinically needed. The severity scale of the Clinical Global Impression (CGI) scale (Guy, 1976), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (expanded version of 24 items) (Overall and Gorham, 1962), the Scale for the Assessment of Positive symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984), the Scale for the Assessment of Negative symptoms (SANS) (Andreasen, 1989), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1993), and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) were used to evaluate clinical symptomatology. The scale of the Udvalg for Kliniske Undersøgelser (Committee of Clinical Trials) (Lingjærde et al., 1987), the Simpson-Angus Rating Scale (SARS) (Simpson and Angus, 1970) and the Barnes Akathisia Scale (BAS) (Barnes, 1989) were used to assess side effects. Clinical assessments and measurements were completed at baseline, at 3 weeks, at 6 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months, 24 months, 30 months, and 36 months. All patients included in the analysis had at least the

baseline and 3-year assessments and were considered for drop-out in those cases in which they did not attend 2 consecutive check-point assessments. The same trained psychiatrist (B.C.-F.) completed all clinical assessments.

## Outcome Measures

### Primary Outcome Measures: Effectiveness

The main outcome of effectiveness was the treatment discontinuation rate, which is the percentage of all-cause discontinuation of the initially assigned treatment (patients who completed the 3-year follow-up assessment and changed their initial antipsychotic) and the mean time to all-cause medication discontinuation (two accepted indexes of medication effectiveness). Four reasons for the discontinuation were recorded: (1) nonefficacy or insufficient efficacy, (2) significant side effects, (3) nonadherence, and (4) other causes.

Insufficient efficacy was established at the treating physician's judgment only after at least 3 weeks of treatment. Adherence to antipsychotic drugs was assessed by information obtained from patients, close relatives, and the staff (nurses, social workers, and psychiatrists) involved in the follow-up. For the present investigation, patients were consensually dichotomized into having a good (defined as patients regularly taking at least 90% of prescribed medication) and a poor adherence (medium or poor compliance). If more than one reason for discontinuation was present, the most important reason according to the above ranking was selected.

### Secondary Outcome Measures: Efficacy and Safety

The efficacy outcomes were the mean change from baseline to 3 years in BPRS, SAPS, and SANS total scores. Additional analyses included changes from baseline to 3 years in CGI, YMRS, and CDSS total scores. Patients were defined as responders to the optimum dose of antipsychotic if they had a  $\geq 50\%$  reduction of BPRS total score and a CGI severity score  $\leq 4$  after 6 months since the beginning of the treatment. Side effects were evaluated using the Udvalg for Kliniske Undersøgelser side effect rating scale. Those treatment-emergent side effects that occurred at a rate of at least 5% in either treatment group at any time during the follow-up period were considered. Only those side effects rated as moderate or severe and with a possible causal relationship to medication were recorded. Treatment-emergent akathisia and extrapyramidal symptoms were assessed using BAS and SARS scales, respectively. Treatment-emergent parkinsonism was defined as a total score  $>3$  on the SARS at any of the check-point assessments, given a total score of  $\leq 3$  at baseline.

## Statistical Analyses

All data were tested for normality (Kolmogorov-Smirnov test) and equality of variances (Levene test). To ensure group comparability, baseline sociodemographic and clinical characteristics were tested by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test for continuous variables as necessary or by chi-squared test for qualitative variables.

Kaplan-Meier survival curves and a log-rank test were used to assess time to all-cause medication discontinuation. Concerning these 2 analyses, patients were followed-up from the inclusion in the study until discontinuation of the initial treatment or censoring. Survival time could be censored by the end

of the observation period or by loss to follow-up (patients who dropped out before discontinuation of the initial treatment).

For efficacy and safety measures related to side effects, this research adopted an intention-to-treat analysis paradigm, and patients were followed-up for at least 3 years after their inclusion regardless of whether they had switched their randomly assigned treatment, with the exception of those patients who dropped out of the study and were thus unable to complete the follow-up. In addition, per protocol analyses were performed and are available upon request.

Differences between groups in the degree of change in clinical scores from baseline were evaluated with ANCOVA after baseline scores were controlled. Finally, comparisons of the discontinuation rates and the prevalence of side effects as well as the use of concomitant treatment between the 3 antipsychotics were carried out, performing chi-square tests with Bonferroni correction for multiple comparisons when necessary.

STATA 15.0 was used for statistical analysis. Statistical tests were 2-tailed with a 95% CI.

## Results

Of 224 individuals initially randomized to treatments, 22 were finally removed from the dataset because it was verified they did not fully meet inclusion criteria or removed proper written consent during the first week. Thus, the final sample consisted of 202 subjects: 78 patients were randomly assigned to the

aripiprazole group, and 62 patients were randomly assigned to both the quetiapine and ziprasidone groups (Figure 1). At base-line, only 8 (4.0%) patients reported some prior antipsychotic treatment. The mean self-reported duration of prior treatment was 1.5 weeks (SD = 1.3; range, 0.4–4.0). The overall dropout rate at 3 years was small ( $n = 39$ ; 19.3%: 12 aripiprazole, 10 ziprasidone, and 17 quetiapine). A total 22 patients dropped out of the follow-up prior to treatment discontinuation and were censored for the survival analysis (9 aripiprazole, 8 quetiapine, and 5 ziprasidone). Four patients committed suicide during the 3-year follow-up (1 aripiprazole, 1 ziprasidone, and 2 quetiapine) and there was one sudden death (aripiprazole; heart attack). All but 10 individuals were white Caucasian. Demographic and clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

## Primary Outcome Measures

### Treatment Discontinuation Rate and Time to Discontinuation

The all-cause treatment discontinuation rate differed significantly between treatment groups ( $\chi^2 = 11.680$ ;  $P = .001$ ) (Table 2). Patients on quetiapine showed a higher (95.16 %) treatment discontinuation rate than patients taking aripiprazole (73.08 %) or ziprasidone (79.03 %). The time (days) until approximately 50% of the patients left their initial treatment due to any cause was 452 days for aripiprazole, 251 days for ziprasidone, and 60 days for quetiapine. There was a significant difference between groups in median time to discontinuation

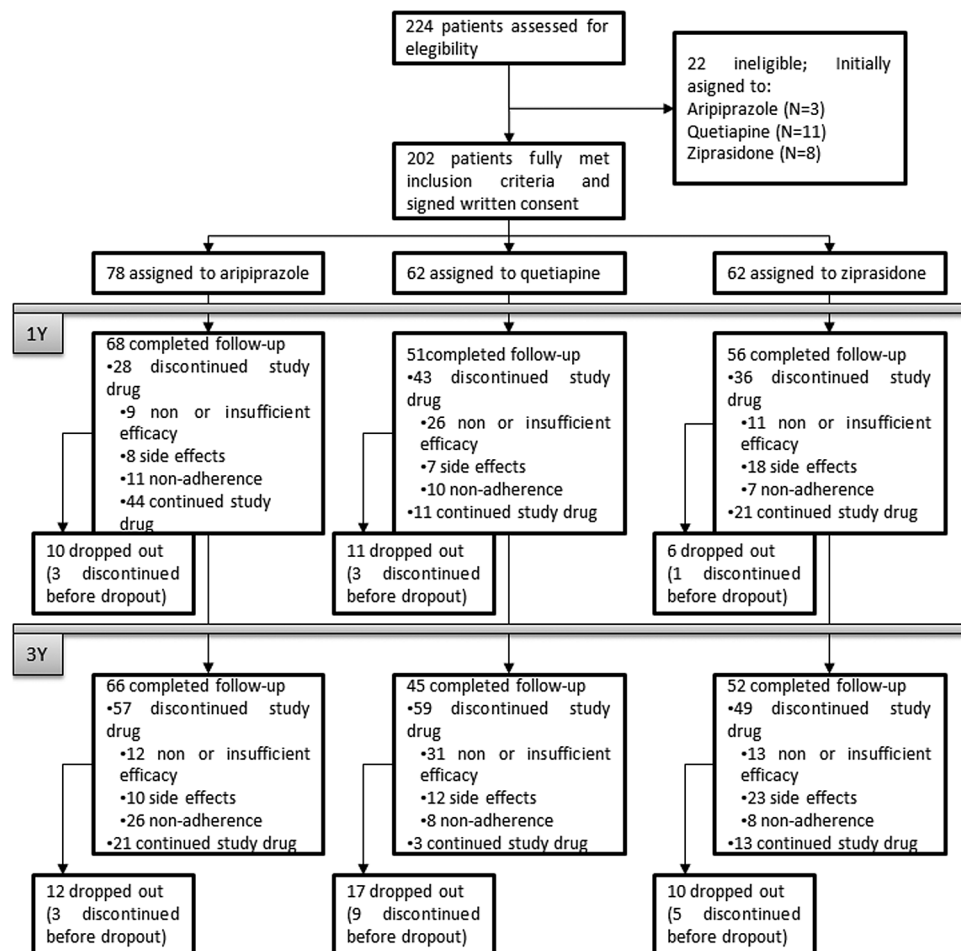


Figure 1. Consort flow diagram of subject through the phases of the randomized trial.



**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of 202 Drug-Naïve Patients with a First Episode of Psychosis Randomly Assigned to Treatment With Aripiprazole, Ziprasidone or Quetiapine

Characteristics	Total (n=202)		Quetiapine (n = 62)		Ziprasidone (n = 62)		Aripiprazole (n = 78)		Statistics	P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Age at admission (years)	32.0	10.3	31.0	9.2	32.1	10.5	32.6	11.1	F=0.419	.658
Age at psychosis onset (years)	30.8	9.9	30.3	9.2	31.1	10.6	30.9	9.9	F=0.127	.888
Duration of illness* (months)	23.8	45.5	22.1	42.8	16.4	29.4	31.1	56.4	z=0.658	.720
Duration of psychosis (months)	2.81	19.0	3.0	11.0	2.25	9.0	2.25	17.1	z=0.226	.893
	N	%	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$	P
Schizophrenia diagnosis	113	55.9	38	61.3	36	58.6	39	50.0	1.931	.372
Sex (male)	108	53.5	41	66.1	29	46.8	38	48.7	5.819	.055
Race (white)	192	95.0	58	93.5	94	93.5	76	97.4	1.538	.464
Education level (elementary)	95	47.3	38	61.3	27	43.5	30	39.0	7.367	.025
Socioeconomic status of parents (not/less qualified)	92	45.8	30	48.4	28	45.2	34	44.2	0.261	.878
Urban area (yes)	150	74.6	48	77.4	46	74.2	56	72.7	0.408	.815
Living with parents (yes)	93	46.3	33	53.2	29	46.8	31	40.3	2.332	.312
Student (yes)	39	19.4	8	12.9	15	24.2	16	20.8	2.678	.262
Single (yes)	135	67.2	41	66.1	44	71.0	50	64.9	0.610	.737
Unemployed (yes)	90	44.8	32	51.6	23	37.1	35	45.5	2.665	.264
Occupational status (yes)	94	46.8	25	40.3	33	53.2	36	46.8	2.073	.355
Family psychiatric history (yes)	48	23.8	14	22.6	17	27.4	17	21.8	0.672	.715
Hospital status inpatient (yes)	134	66.3	41	66.1	41	66.1	52	66.7	0.006	.997
Tobacco use (yes)	119	58.9	39	62.9	33	53.2	47	60.3	1.294	.524
Cannabis use (yes)	79	39.1	29	46.8	20	32.3	30	38.5	2.765	.251
Alcohol use (yes)	108	53.5	39	62.9	29	46.8	40	51.3	3.485	.175
Other drugs (yes)	39	19.4	18	29.0	6	9.7	15	19.5	7.426	.024

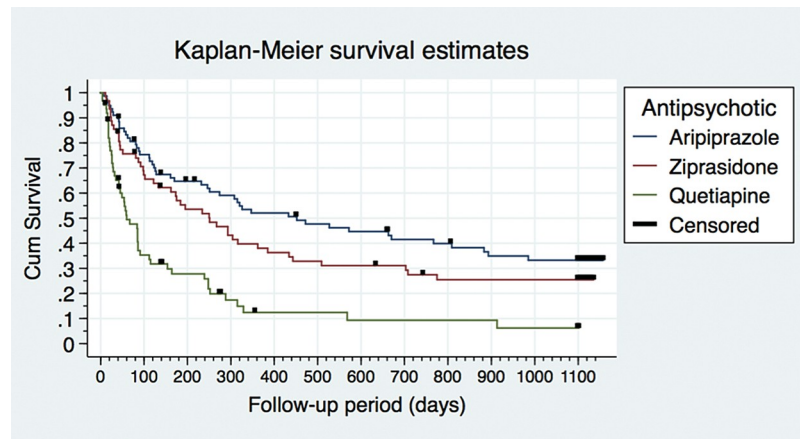
\*Duration of illness was available on aripiprazole = 76, ziprasidone = 61, and quetiapine = 59.

**Table 2.** Any-Cause Discontinuation Rate and Discontinuation Rates by Allocated Causes

	Total (n=202)		Aripiprazole (n = 62)		Quetiapine (n = 62)		Ziprasidone (n = 78)		$\chi^2$	P
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Any-cause discontinuation	165	81.68	57	73.08	59	95.16	49	79.03	11.680	.000
No efficacy	56	27.72	12	15.38	31	50.00	13	20.97	22.694	.000
No adherence	46	22.77	26	33.33	12	19.35	8	12.90	8.792	.012
Secondary effects	41	20.29	10	12.82	8	12.90	23	37.10	15.607	.000
Dropout	22	10.89	9	11.53	8	12.90	5	8.06	0.803	.699

(log rank = 32.260;  $P = .001$ ) (Figure 2). Log-rank pairwise comparisons between treatment groups showed the following results: aripiprazole vs quetiapine ( $\chi^2 = 28.95$ ;  $P = .000$ ), ziprasidone vs quetiapine ( $\chi^2 = 14.29$ ;  $P = .000$ ), and aripiprazole vs ziprasidone ( $\chi^2 = 2.02$ ;  $P = .156$ ). Consequently, we found statistically significant differences between aripiprazole and quetiapine and between ziprasidone and quetiapine but not between aripiprazole and ziprasidone, where we only found a trend towards nondiscontinuation favoring aripiprazole. Nonefficacy or insufficient efficacy in the quetiapine

group was the main reason for discontinuation rate differences ( $\chi^2 = 22.694$ ;  $P = .000$ ). Patients under quetiapine treatment were significantly more likely to discontinue due to nonefficacy or insufficient efficacy compared with aripiprazole ( $\chi^2 = 19.450$ ;  $P = .000$ ) or ziprasidone patients ( $\chi^2 = 11.414$ ;  $P = .000$ ). No significant differences were found between the aripiprazole and ziprasidone groups in terms of nonefficacy or insufficient efficacy ( $\chi^2 = 0.734$ ;  $P = 1.0$ ). Mean (SD) doses prior to discontinuation due to nonefficacy or insufficient efficacy were: aripiprazole, 15.7 mg (8.6); ziprasidone,



**Figure 2.** Kaplan-Meier survival graph: All-cause discontinuation.

80.4 mg (40.3); and quetiapine, 490 mg (251.1). Analysis of treatment discontinuation because of side effects showed significant differences between treatment groups (quetiapine 12.9%, ziprasidone 37.1%, and aripiprazole 12.82%;  $\chi^2 = 15.607$ ;  $P = .000$ ). Patients initially treated with ziprasidone discontinued treatment significantly more frequently than those on aripiprazole ( $\chi^2 = 11.300$ ;  $P = .002$ ) or quetiapine ( $\chi^2 = 9.677$ ;  $P = .006$ ) due to side effects. Regarding the direct comparison between quetiapine and aripiprazole, no significant differences were found ( $\chi^2 = 0.000$ ;  $P = 1.0$ ). Finally, there is a remarkable difference in terms of treatment adherence. After intention-to-treat analysis, individuals in the aripiprazole group showed worse compliance than those individuals in the ziprasidone group ( $\chi^2 = 8.792$ ;  $P = .012$ ); however, no differences were found between the aripiprazole and quetiapine groups ( $\chi^2 = 3.413$ ;  $P = .194$ ) or between the ziprasidone and quetiapine groups ( $\chi^2 = 0.954$ ;  $P = .986$ ). In those patients who continued taking the initial prescribed drug, mean antipsychotic doses at 3 years, adjusted in chlorpromazine equivalents, were aripiprazole, 216.8 (SD = 164.1) mg/d; ziprasidone, 202.2 (SD = 136.5) mg/d; and quetiapine, 261.1 (SD = 136.5) mg/d, with no significant differences observed ( $P = .279$ ) between treatment groups.

## Secondary Outcome Measures

### Clinical Efficacy

Intention-to-treat analyses showed that there were no statistically significant differences between treatment groups in the severity of symptoms at baseline and at 3 years except for BPRS ( $P = .043$ ) and CGI ( $P = .040$ ) at baseline (Table 3). Posthoc analyses with Bonferroni correction found statistically significant differences between aripiprazole and ziprasidone in the BPRS ( $P = .030$ ) and CGI scales ( $P = .035$ ) at baseline. ANCOVA analyses showed no differences in the changes of the total scores of the clinical scales between treatments (all  $P > .1$ ) after controlling by baseline measurements except for the CDSS ( $P = .026$ ); Bonferroni correction was significant for the comparison between aripiprazole and quetiapine for the CDSS ( $P = .030$ ).

The rate of responders was also similar between aripiprazole, ziprasidone, and quetiapine (56.28%, 52.84%, 52.11%, respectively;  $F = 1.25$ ,  $P = .293$ ). All treatments decreased at least 4 points on the CGI scale from baseline to 3 years (Table 3). Statistically significant differences between treatments were not found ( $F = 0.41$ ;  $P = .664$ ).

## Safety

### Adverse Events

Intention-to-treat analyses of moderate and severe side effects that were frequent (in at least 5% of patients in any of the treatment groups) are displayed in Table 4. Significant differences between treatments were found in the categories of sleepiness/sedation ( $\chi^2 = 9.617$ ;  $P = .008$ ) and increased sleep duration ( $\chi^2 = 6.192$ ;  $P = .004$ ). After adjustment by Bonferroni correction, statistically significant differences were only found when comparing aripiprazole and quetiapine for sleepiness/sedation ( $P = .007$ ) and increased sleep duration ( $P = .05$ ). No significant differences between treatments were found after performing per-protocol analysis (data available upon request).

### Extrapyramidal Symptoms

Intention-to-treat analyses have shown no significant differences in the increment of extrapyramidal signs at 3 years (SARS total score) between treatments ( $F = 0.132$ ;  $P = .936$ ). The percentage of patients with treatment-emergent extrapyramidal symptoms (EPS) was not statistically different between treatment arms (aripiprazole = 17.8%; ziprasidone = 17.3%, and quetiapine 15.4%;  $\chi^2 = 0.461$ ;  $P = .794$ ). Per-protocol analysis showed rather similar results (data available upon request). There was no significant difference between treatments in the severity of akathisia (BAS total score) ( $F = 0.532$ ;  $P = .588$ ). Although the difference did not reach a significant level, a higher number of individuals in the aripiprazole (22.6%) and ziprasidone groups (32.7%) experienced treatment-emergent akathisia (BAS global score of 2 or more at check-point evaluations, given a global score of <2 at baseline visit) compared with quetiapine-treated subjects (17.8%) ( $\chi^2 = 3.910$ ;  $P = .142$ ).

### Concomitant Medication Use

Intention-to-treat analyses showed no significant differences between antipsychotic treatment groups regarding the use of concomitant medication, except for benzodiazepines ( $\chi^2 = 10.76$ ,  $P = .005$ ). After adjustment by Bonferroni correction, chi-square tests revealed that benzodiazepine use in the aripiprazole group was significantly higher than in the quetiapine group (92.3% vs 72.6%;  $\chi^2 = 9.791$ ,  $P = .005$ ). However, there were no statistically significant differences in the use of benzodiazepines between the aripiprazole group and the ziprasidone group (92.3% vs 87.1%;  $\chi^2 = 1.042$ ,  $P = .921$ ) or between the quetiapine group and the ziprasidone group (72.6% vs 87.1%;  $\chi^2 = 4.06$ ,  $P = .132$ ).

**Table 3.** Intention-to-Treat Sample: Psychopathological Characteristics at Baseline and 3 Years and Clinical Changes during the Follow-Up Period

	Total sample		Aripiprazole		Quetiapine		Ziprasidone			
	n = 163		n = 66		n = 45		n = 52			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	P
SAPS										
Baseline	14.2	4.3	14.6	4.4	13.9	4.1	13.9	4.3	0.526	.592
3 Years	1.1	2.8	1.0	2.8	1.4	3.0	1.1	2.7	0.314	.731
Change <sup>a</sup>	-13.0	4.8	-13.6	4.7	-12.5	5.3	-12.8	4.6	0.786	.458
Change <sup>b</sup>			-13.2	0.3	-12.7	0.4	-13.1	0.4	0.384	.681
SANS										
Baseline	6.7	6.1	7.5	6.8	6.3	6.0	6.1	5.4	0.906	.406
3 Years	3.6	5.4	3.9	5.7	3.8	5.8	3.1	4.8	0.384	.682
Change <sup>a</sup>	-3.1	7.3	-3.6	8.3	-2.5	5.7	-3.0	7.5	0.287	.751
Change <sup>b</sup>			-2.9	0.7	-2.8	0.8	-3.5	0.7	0.252	.778
BPRS										
Baseline	64.7	12.6	67.7	12.6	63.9	12.0	61.7	12.6	3.524	.032
3 Years	29.9	8.8	29.6	10.0	30.6	9.8	29.1	7.3	0.340	.714
Change <sup>a</sup>	-34.9	13.8	-38.0	15.0	-33.3	13.7	-32.6	12.0	2.712	.069
Change <sup>b</sup>			-35.5	1.1	-34.0	1.3	-35.2	1.3	0.403	.670
CGI										
Baseline	6.5	0.6	6.6	0.6	6.5	0.6	6.3	0.6	3.280	.040
3 Years	2.4	1.6	2.5	1.7	2.5	1.8	2.1	1.4	0.725	.486
Change <sup>a</sup>	-4.2	1.7	-4.2	1.7	-4.1	1.9	-4.2	1.5	0.092	.912
Change <sup>b</sup>			-4.1	0.2	-4.1	0.2	-4.3	0.2	0.410	.664
Positive dimension										
Baseline	7.5	2.4	7.6	2.6	7.6	2.4	7.3	2.3	1.471	.233
3 Years	0.7	1.7	0.5	1.8	1.0	1.9	0.5	1.3	0.424	.655
Change <sup>a</sup>	-6.8	2.8	-7.0	2.8	-6.6	3.0	-6.8	2.6	0.229	.795
Change <sup>b</sup>			-7.0	0.2	-6.5	0.2	-6.9	0.2	1.420	.245
Disorganized dimension										
Baseline	6.7	3.3	7.0	3.2	6.3	3.2	6.6	3.5	0.631	.534
3 Years	0.5	1.6	0.5	1.5	0.4	1.4	0.6	1.8	0.122	.885
Change <sup>a</sup>	-6.2	3.6	-6.5	3.6	-5.9	3.6	-6.0	3.6	0.488	.615
Change <sup>b</sup>			-6.2	0.2	-6.3	0.2	-6.1	0.2	0.112	.894
Negative dimension										
Baseline	4.5	5.4	5.0	6.0	4.3	5.4	3.9	4.7	0.628	.535
3 Years	3.2	4.9	3.5	5.1	3.3	5.1	2.8	4.4	0.326	.722
Change <sup>a</sup>	-1.3	6.4	-1.6	7.2	-1.0	5.0	-1.2	6.5	0.115	.891
Change <sup>b</sup>			-1.1	0.6	-1.1	0.7	-1.6	0.7	0.182	.834
YMRS										
Baseline	11.9	5.0	11.8	5.0	12.3	5.5	11.7	4.6	0.252	.777
3 Years	1.4	3.3	1.0	2.2	1.9	3.6	1.5	4.1	1.073	.345
Change <sup>a</sup>	-10.5	5.4	-10.8	5.0	-10.4	6.8	-10.1	4.7	0.204	.816
Change <sup>b</sup>			-10.9	0.4	-10.0	0.5	-10.3	0.5	0.974	.380
CDSS										
Baseline	2.5	3.5	2.8	3.6	2.7	3.3	2.0	3.5	0.852	.428
3 Years	0.4	1.3	0.7	1.8	0.1	0.3	0.3	0.9	3.753	.026
Change <sup>a</sup>	-2.1	3.7	-2.1	4.1	-2.6	3.3	-1.8	3.5	0.669	.514
Change <sup>b</sup>			-1.8	0.2	-2.5	0.2	-2.3	0.2	3.719	.026

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS, Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia; CGI, Clinical Global Impression; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms; YMRS, Young Mania Rating Scale.

<sup>a</sup>3-Year change from baseline.

<sup>b</sup>3-Year change from baseline after controlling for baseline.

## Discussion

In previous studies, aripiprazole and ziprasidone demonstrated significantly higher effectiveness (lower all-cause treatment discontinuation rates and mean time to discontinuation) than quetiapine in the acute treatment of an FEP. This trend was confirmed after a 3-year follow-up. Nonefficacy or insufficient efficacy in the

quetiapine group was the main reason for discontinuation rate differences between antipsychotics. The profile of motor side effects varied between treatments, as did the ability of each group to adhere to treatment. These factors may contribute to additional differences in terms of effectiveness. Instead, intention-to-treat analysis revealed no treatment advantages in reducing the severity of symptomatology (efficacy) between the 3 SGAs.

**Table 4.** Intention-to-Treat Sample: Moderate or Severe Treatment-Emergent Adverse Effects That Occurred at a Rate of at Least 5% in Either Treatment Group

	Total		Aripiprazole		Quetiapine		Ziprasidone		$\chi^2$	P
6-weeks to 3 years	(n = 163)	%	(n = 66)	%	(n = 45)	%	(n = 52)	%		
Concentration difficulties	29	17.8	13	19.7	6	13.3	10	19.2	0.849	.654
Asthenia/increased fatigability	74	45.4	26	39.4	24	53.3	24	46.2	2.115	.347
Sleepiness/sedation	86	52.8	26	39.4	31	68.9	29	55.8	9.617	.008
Memory impairment	7	4.3	3	4.5	1	2.2	3	5.8	0.755	.685
Depression	7	4.3	3	4.5	1	2.2	3	5.8	0.755	.685
Restlessness	7	4.3	3	4.5	1	2.2	3	5.8	0.755	.685
Increased sleep duration	52	31.9	14	21.2	19	42.2	19	36.5	6.192	.045
Rigidity	9	5.5	2	3.0	1	2.2	6	11.5	5.333	.069
Akinesia	46	28.2	23	34.8	8	17.8	15	28.8	3.864	.145
Tremor	14	8.6	9	13.6	2	4.4	3	5.8	3.653	.161
Akathisia	39	23.9	15	22.7	8	17.8	16	30.8	2.325	.313
Increased salivation	29	17.8	11	16.7	9	20.0	9	17.3	0.215	.898
No salivation	22	13.5	5	7.6	8	17.8	9	17.3	3.335	.189
Constipation	19	11.7	7	10.6	7	15.6	5	9.6	0.945	.623
Miction impairment	6	3.7	4	6.1	1	2.2	1	1.9	1.777	.411
Vertigo	7	4.3	3	4.5	0	0.0	4	7.7	3.490	.175
Weight gain	68	41.7	32	48.5	20	44.4	16	30.8	3.944	.139
Diminished sexual desire	16	9.8	6	9.1	6	13.3	4	7.7	0.933	.627
Orgasmic dysfunction	6	3.7	1	1.5	2	4.4	3	5.8	1.587	.452
Amenorrhea	12	14.8	5	14.3	0	0.0	7	23.3	4.515	.105
Galactorrhea	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	6.7	3.486	.175
Erectile dysfunction	14	17.1	2	6.5	7	24.1	5	22.7	3.989	.136
Ejaculatory dysfunction	13	15.9	2	6.5	6	20.7	5	22.7	3.342	.188

## Effectiveness

An impressive 80.69 % of the initial sample completed follow-up. The overall treatment discontinuation rate (the cumulative percentage of discontinuation considering the 3 arms of the study) reached 81.7% by 3 years, which is in line with other medium and long-term (52 weeks or more) follow-up studies (Lieberman et al., 2005; McEvoy et al., 2007; Kahn et al., 2008; Mullins et al., 2008; Johnsen et al., 2010; Crespo-Facorro et al., 2012, 2014; San et al., 2012; Noguera et al., 2013). Interestingly, more than three-quarters of the patients who discontinued treatment did so during the first year of follow-up (76.4% by the end of year 1), in agreement with the studies mentioned previously. Such a high all-cause discontinuation rate represents a major issue, considering that adherence to maintenance treatment is the primary aim in FEP patients (San et al., 2012) after remission in order to prevent relapse. The all-cause treatment discontinuation rate in our sample was significantly greater in the quetiapine group, mainly due to nonefficacy or insufficient efficacy. Higher risk of all-cause treatment discontinuation in quetiapine patients had already been described during early phases of treatment (Ciudad et al., 2008; Crespo-Facorro et al., 2014). The median time to all-cause discontinuation in the quetiapine group was significantly shorter (60 days) than in the other 2 treatment groups: 452 days in the aripiprazole group and 251 days in the ziprasidone group. Despite no significant differences between aripiprazole and ziprasidone, there is a clear trend favoring aripiprazole, as can be observed on the K-M survival graph. Both aripiprazole and ziprasidone showed statistically significant superiority over quetiapine regarding median time to all-cause treatment discontinuation. We found that discontinuation because of nonefficacy or insufficient efficacy was higher in quetiapine (50.0%) compared with aripiprazole

(15.38%) and ziprasidone (20.97%). Effectiveness studies using standard dosage ranges pointed out that quetiapine may be less effective than some other widely used SGAs (Ciudad et al., 2008; Asmal et al., 2013; Leucht et al., 2013; Tiihonen, 2016) and FGAs (Vanasse et al., 2016). Regarding the latter study, the authors also warned about a higher risk for health events related to quetiapine. Our results are consistent with the notion that most of the patients who start quetiapine stop taking it within a few weeks (Asmal et al., 2013). Inadequate and transient dopamine-2 receptor occupancy has been proposed as a possible mechanism underlying quetiapine lack of efficacy. On the other hand, its weak dopamine antagonism allows low maximal occupancy values and relatively little variability in occupancy values, suggesting that high doses of this antipsychotic are not likely to exceed thresholds of more than 80% occupancy, indicative for D2-receptor-mediated side effects (Lako et al., 2013). This supports the idea that higher doses may be tolerable and more efficient (McEvoy et al., 2007). We did not find significant differences between groups concerning treatment dosage adjusted by chlorpromazine equivalents prior to discontinuation due to nonefficacy or insufficient efficacy. The quetiapine group presented with a higher relative dosage compared with the other groups. According to other reports (Tiihonen et al., 2017), it is difficult to discern whether the poorer performance of quetiapine is due to the product itself or to nonoptimal dosage. It is of note that ziprasidone and aripiprazole all-cause discontinuations seem to occur later during treatment, likely due to the emergence of side effects (37.1% in ziprasidone group) and nonadherence (33.3% in aripiprazole group), respectively. Actually, most all-cause discontinuations in the ziprasidone sample due to secondary effects (65.2%) took place between 6 and 18 months of follow-up. Finally, most aripiprazole discontinuations were due to nonadherence (53.8%) and accumulated

between the second and third years of follow-up. In this sense, aripiprazole seems to be the most effective and tolerable of the trio. The increase in discontinuations due to nonadherence observed during the last year of follow-up in this group might be explained by a natural decrease in the acceptability of treatment mediated by long-term exposure to treatment (Lieberman et al., 2005). Improvements in educational and other prophylactic measures like the use of long-acting injectable formulations (Jann and Penzak, 2018) may be of interest to deal with this preventable issue.

### Efficacy

Our first-episode patients showed a decrease in total BPRS, SAPS, SANS, and CGI scores during the 3-year follow-up. The finding of no significant differences between treatment groups regarding the decrease in these clinical efficacy scales and responder rates agrees with previous reports (McEvoy et al., 2007; San et al., 2012). Remarkably, one-half of quetiapine discontinuations were due to nonefficacy or insufficient efficacy. The absence of differences observed in efficacy measures at 3 years may be attributable to the efficacy of the subsequent antipsychotic employed after initial treatment discontinuation. Differences in depressive symptom improvement between quetiapine and aripiprazole were observed, favoring the quetiapine group. Open-label trials had pointed out that quetiapine may be a useful agent in the management of depressive symptoms in individuals with psychosis (Samara et al., 2015). Quetiapine is acknowledged as a first-line treatment even in monotherapy in affective-psychoses (Lindström et al., 2017), but in several previous first-episode nonaffective psychoses studies, no significant differences between SGAs (including quetiapine) had been found in reducing depressive symptoms after mid-term follow-up (McEvoy et al., 2007; Kahn et al., 2008; Crespo-Facorro et al., 2014). No notable changes on negative symptoms were found with any of the 3 antipsychotics.

### Side Effects and Concomitant Medications

The differences in the percentage of patients with treatment-emergent parkinsonism though, nonstatistically significant, may be of clinical interest. A higher percentage of extrapyramidal side effects and akathisia (Juncal-Ruiz et al., 2017) in aripiprazole and ziprasidone-treated individuals during the acute treatment of a first episode has been described. A higher incidence of akathisia early after aripiprazole and ziprasidone treatment was initiated has also been previously reported (Kerwin et al., 2007). This circumstance may partially explain that significantly more patients on aripiprazole needed benzodiazepines to relieve akathisia in our sample. In agreement with previous reports (Lee et al., 2011; Vázquez-Bourgon et al., 2018), no significant differences were found in the frequency of body weight increase between treatments, but a uniform trend to weight increase was appreciated with all of them. Intention-to-treat analysis revealed that 44.4% of the individuals on quetiapine, 48.5% on aripiprazole, and 30.8% on ziprasidone showed a rapid body weight gain (Table 4). Interestingly, the percentage of discontinuation due to severe or intolerable side effects in our study was relatively low (20.9 %) but significant in the case of ziprasidone, because it was its main cause of discontinuation (37.1%). Sleepiness/sedation was the most prevalent reported secondary effect for discontinuation in the case of ziprasidone

( $n = 8$ ; 34.7%) despite low doses prior to discontinuation due to secondary effects (58.5 mg [SD = 34.3]).

### Limitations and Strengths

Several limitations should be considered when interpreting our results. First, as a practical clinical trial, patients and observers (B.C.-F.) were not blinded to treatments in our study. The fact that the observers knew the medications prescribed may have involuntarily biased the outcomes. As a non-industry-funded study, the risk for systematic biased measuring study outcomes favoring any of the 3 SGAs is limited. Second, the mean doses of quetiapine used could be understood as somewhat low to treat first-episode individuals. However, controlled investigations have clearly confirmed that standard dosage range should be appropriate in everyday clinical practice (Johnsen and Jørgensen, 2008). Optimal doses of antipsychotics within the licensed range were chosen based on clinical efficacy and the presence of side effects and were adjusted according to the clinical situation of each patient. Treatment compliance measures were collected from self-report and close observers (family members and social assistants) but not from antipsychotic blood levels. This could have an impact in the accuracy of discontinuation measures due to noncompliance. On the other hand, this is one of the longest effectiveness studies regarding to follow-up (3 years). It was performed on a well-characterized and homogeneous sample, because most of patients (96%) were antipsychotic naïve prior to their inclusion.

### Conclusions

Patients on quetiapine were more likely to discontinue treatment after an FEP globally and specifically at short and medium term due to nonefficacy or insufficient efficacy compared with aripiprazole and ziprasidone patients. Ziprasidone patients showed a greater tendency to discontinuation subordinated to persistent side effects in the mid-term. Finally, the majority of aripiprazole patients (the group with the longer time prior to discontinuation) who quit treatment did so in the last phase of follow-up (most of them reporting non-adherence). In summary, guaranteeing good adherence to effective antipsychotic treatment is one of the main challenges in the treatment of FEP individuals to prevent a malignant course of the disease. Establishing differences between SGAs regarding to risks and benefits of treatments and identifying different discontinuation patterns may contribute to optimize treatment selection after an FEP.

### Funding

This work was supported by Plan Nacional de Drogas Research (2005-Orden sco/3246/2004); SENY Fundació (CI 2005-0308007); Fundación Marqués de Valdecilla (API07/011); and Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (INT/M/04/17). The study was carried out at the Hospital Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain. Unrestricted educational and research grants from AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson provided support for PAFIP activities. No pharmaceutical industry or institutional sponsors participated in the study design, data collection, analysis, or interpretation of the results.

### Acknowledgments

This study was conducted as part of a clinical trial, "Comparative Study of Aripiprazole, Quetiapine and Ziprasidone in Treatment



of First Episode Psychosis: 3-year Follow-up." (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02526030). The authors thank the PAFIP research team, especially Gema Pardo and Obdulia Martínez, and all patients and family members who participated in the study. The authors are entirely responsible for the scientific content of the paper.

## Statement of Interest

Dr José María Pelayo-Terán has received lecture honoraria and travel support from Janssen, Johnson & Johnson, Lundbeck, Otsuka Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, and Eli Lilly. Prof. Benedicto Crespo-Facorro has received honoraria for consulting/advisory boards from Otsuka Pharmaceuticals and lecture honoraria from Janssen Johnson & Johnson, Lundbeck, Roche, and Otsuka Pharmaceuticals. Dr Marcos Gómez-Revuelta has received lecture honoraria and travel support from Janssen Johnson & Johnson and Lundbeck.

Dr María Juncal-Ruiz has received lecture honoraria and travel support from Janssen Johnson & Johnson and Lundbeck. Dr Ana González-Pinto has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for the following entities: Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Alter, the Spanish Ministry of Science and Innovation, the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government, and the Stanley Medical Research Institute. Dr Javier Vázquez-Bourgon and Víctor Ortiz-García de la Foz report no additional financial support or other relationship relevant to the subject of this article.

## References

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E (1993) Assessing depression in schizophrenia: the Calgary depression scale. *Br J Psychiatry* 22:39–44.
- Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, McGorry PD, Gleeson JF (2012) Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 139:116–128.
- Andreasen N (1984) *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen NC (1989) *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. *Br J Psychiatry* 155:53–58.
- Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S (2013) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD006625.pub3.
- Barnes TR (1989) A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672–676.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36:71–93.
- Caseiro O, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Pelayo-Terán JM, Tabares-Seisdedos R, Ortiz-García de la Foz V, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2012) Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 46:1099–1105.
- Ciudad A, Haro JM, Alonso J, Bousoño M, Suárez D, Novick D, Gilaberte I (2008) The Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: 3-year results of antipsychotic treatment discontinuation and related clinical factors in Spain. *Eur Psychiatry* 23:1–7.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Ortiz V, Pelayo-Terán JM, Valdizan E, Vázquez-Barquero JL (2012) Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 219:225–233.
- Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Mata I, Ayasa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Vázquez-Barquero JL, Pérez-Iglesias R (2013) Aripiprazole, ziprasidone and quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis: a 12-week randomized, flexible-dose, open-label trial. *Schizophr Res* 147:375–382.
- Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Mata I, Ayasa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Martínez-García O, Pérez-Iglesias R (2014) Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology (Berl)* 231:357–366.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L (2013a) The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* 148:117–121.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH (2013b) The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13:50.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (2002) *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders research version, patient edition with psychotic screen (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, Lemke M, Heuser I, Maier W, Huff W, Schmitt A, Sauer H, Riedel M, Klingberg S, Köpcke W, Ohmann C, Möller HJ, German Study Group on First-Episode Schizophrenia (2011) Relapse prevention in first-episode schizophrenia-maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German research network on schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72:205–218.
- García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A (2016) Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: A systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 36:355–371.
- Goff DC, Falkai P, Fleischacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, Zhao J, Lieberman JA (2017) The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 174:840–849.
- Gotzsche PC, Young AH, Crace J (2015) Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj* 350:h2435.
- Guy W (1976) *Ecdeu assessment manual for psychopharmacology*. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare publication ADM 76338.
- Jann MW, Penzak SR (2018) Long-acting injectable second-generation antipsychotics: an update and comparison between agents. *CNS Drugs* 32:603.
- Johnsen E, Jørgensen HA (2008) Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry* 8:1–14.
- Johnsen E, Kroken RA, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA (2010) Effectiveness of second-generation antipsychotics: a naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry* 10:26.
- Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J, Ortiz-García de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martínez-García O, Neergaard KD, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B (2017) Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised

- study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 234:2563–2570.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE, EUFEST study group (2008) Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371:1085–1097.
- Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, Hanssens L, L'Italien G, McQuade RD, Beuzen JN (2007) A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients schizophrenia trial of aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry* 22:433–443.
- Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, Bruggeman R, Taxis K (2013) Estimating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 33:675–681.
- Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, Murray RM (2017) Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry* 211:350–358.
- Lee SY, Park MH, Patkar AA, Pae CU (2011) A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 35:490–496.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379:2063–2071.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382:951–962.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209–1223.
- Lieberman JA, Drake RE, Sederer LI, Belger A, Keefe R, Perkins D, Stroup S (2008) Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 59:487–496.
- Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M (2017) Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 213:138–150.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 334:1–100.
- Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, Crespo-Facorro B (2016) Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 77:492–500.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD (2007) Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 164:1050–1060.
- Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB (2006) A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 36:1349.
- Moncrieff J (2015) Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *Plos Med* 12:e1001861.
- Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD (2008) Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 98:8–15.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, Di Forti M, Taylor D (2016) Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 209:361–365.
- Noguera A, Ballesta P, Baeza I, Arango C, de la Serna E, González-Pinto A, Parellada M, Graell M, Moreno C, Otero S, Castro-Fornieles J (2013) Twenty-four months of antipsychotic treatment in children and adolescents with first psychotic episode: discontinuation and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 33:463–471.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10:799–812.
- Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, González-Blanch C, Martínez-García O, Pardo-García G, Rodríguez-Sánchez JM, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2008) Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in cantabria: insights from the clinical programme on early phases of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2:178–187.
- Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM (2005) Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 31:705–722.
- Robinson DG, Gallego JA, John M, Petrides G, Hassoun Y, Zhang JP, Lopez L, Braga RJ, Sevy SM, Addington J, Kellner CH, Tohen M, Naraine M, Bennett N, Greenberg J, Lencz T, Correll CU, Kane JM, Malhotra AK (2015) A randomized comparison of aripiprazole and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes. *Schizophr Bull* 41:1227–1236.
- Samara MT, et al. (2015) Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry* 172:617–629.
- San L, Arranz B, Perez V, Safont G, Corripio I, Ramirez N, Dueñas R, Alvarez E (2012) One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 200:693–701.
- Shrivastava A, Johnston M, Shah N, Bureau Y (2010) Redefining outcome measures in schizophrenia: integrating social and clinical parameters. *Curr Opin Psychiatry* 23:120–126.
- Simpson GM, Angus JW (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 212:11–19.
- Tiihonen J (2016) Real-world effectiveness of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 134:371–373.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74:686–693.
- van Os J, Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635–645.
- Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, Grignon S, Fleury MJ, Lesage A, Demers MF, Roy MA, Carrier JD, Delorme A (2016) Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment:

- a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand* 134:374–384.
- Vázquez-Bourgon J, Pérez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Suárez Pinilla P, Díaz Martínez Á, Crespo-Facorro B (2018) Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: a pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 235:245–255.
- Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64:663–667.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ (2013) Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/ discontinuation or maintenance treatment strategy. *JAMA Psychiatry* 70:913.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435.
- Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Li C, Davis JM, Leucht S (2017) Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The Lancet Psychiatry* 4:694–705.
- Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL (2014) Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* 152:408–414.



## Regular Research Article

# Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone

Marcos Gómez-Revuelta, José María Pelayo-Terán, María Juncal-Ruiz, Javier Vázquez-Bourgon, Paula Suárez-Pinilla, Rodrigo Romero-Jiménez, Esther Setién Suero, Rosa Ayesa-Arriola, Benedicto Crespo-Facorro

University Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain (Drs Gómez-Revuelta, Pelayo-Terán, Vázquez-Bourgon, Suárez-Pinilla, Romero-Jiménez, Suero, and Ayesa-Arriola); CIBERSAM, Centro Investigación Biomédica en Red Salud Mental, Madrid, Spain (Drs Gómez-Revuelta, Pelayo-Terán, Juncal-Ruiz, Vázquez-Bourgon, Suárez-Pinilla, Romero-Jiménez, Suero, Ayesa-Arriola, Crespo-Facorro); Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital El Bierzo. Servicio de Salud de Castilla y León (SACYL), Ponferrada (León), Spain (Dr Pelayo-Terán); Hospital Universitario Virgen del Rocío, Department of Psychiatry, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain. Instituto de Investigación Sanitaria de Sevilla, IBiS (Dr Crespo-Facorro); Sierrallana Hospital, Department of Psychiatry, IDIVAL, School of Medicine, University of Cantabria, Torrelavega, Spain (Dr Juncal-Ruiz).

**Correspondence:** José María Pelayo Terán, MD, PhD, University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL CIBERSAM, Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain, Avda. Valdecilla, s/n. | 39008 SANTANDER, Cantabria ([pelayoteran@gmail.com](mailto:pelayoteran@gmail.com)).

## Abstract

**Background:** Different effectiveness profiles among antipsychotics may be a key point to optimize treatment in patients suffering a first episode of psychosis to impact on long-term outcome. The aim of this study is to compare the clinical effectiveness of olanzapine, risperidone, haloperidol, aripiprazole, ziprasidone, and quetiapine in the treatment of first episode of psychosis at 3-year follow-up.

**Method:** From February 2001 to January 2011, 2 phases of a prospective, randomized, open-label study were undertaken. A total of 376 first-episode drug-naïve patients were randomly assigned to olanzapine (n=55), risperidone (n=63), haloperidol (n=56), aripiprazole (n=78), ziprasidone (n=62), or quetiapine (n=62) and followed up for 3 years. The primary effectiveness measure was all cause of treatment discontinuation. In addition, an analysis based on intention-to-treat principle was conducted in the analysis for clinical efficacy.

**Results:** The overall dropout rate at 3 years reached 20.75%. Treatment discontinuation rates were significantly different among treatment groups (olanzapine=69.09, risperidone=71.43, aripiprazole=73.08%, ziprasidone=79.03%, haloperidol=89.28%,

Received: September 1, 2019; Revised: December 25, 2019; Accepted: January 22, 2020

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of CINP.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

## Significance Statement

Despite the fact that antipsychotics are recommended for the maintenance treatment in schizophrenia, comparative long-term effectiveness among antipsychotics is unclear, as long-term head-to-head comparisons among SGAs are limited in clinical practice and, especially, in first-episode-psychosis. The present paper supplies evidence on the differences in terms of long-term effectiveness among 6 widely used SGAs (olanzapine, risperidone, haloperidol, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone). Results showed remarkable effectiveness, efficacy, and safety differences between the 6 antipsychotics included in the study. We distinguished 2 treatment groups according to their effectiveness performance: olanzapine, risperidone, and aripiprazole presented clear advantages for the first-line treatment of FEP. Multiple tolerability profiles and different efficacy measures were identified and may lead to fit the best antipsychotic choice after FEP.

and quetiapine=95.53%) ( $\chi^2=79.86$ ;  $P=.000$ ). Statistically significant differences in terms of lack of efficacy, adherence, and tolerability were observed among treatment groups along the 3-year follow-up, determining significant differences in time to all-cause discontinuation (log-rank=92.240;  $P=.000$ ). Significant differences between treatments were found in the categories of sleepiness/sedation, increased sleep duration, akinesia, weight gain, ejaculatory dysfunction, extrapyramidal-symptoms, and amenorrhea.

**Conclusions:** Olanzapine, risperidone, and aripiprazole presented advantages for the first-line treatment of first episode of psychosis in terms of effectiveness. Identifying different discontinuation patterns may contribute to optimize treatment selection after first episode of psychosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02526030 <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02526030>

**Keywords:** schizophrenia, antipsychotics, first-episode-psychosis

## Introduction

Implementing the most suitable treatment strategies and making appropriate clinical decisions about individuals with a first episode of psychosis (FEP) is a complex and crucial task with relevant impact in illness outcome (Crespo-Facorro et al., 2016). Antipsychotics have demonstrated over the last 4 decades that they work both to treat acute psychotic episodes and to reduce relapse rates over the short to medium term (Correll et al., 2018). Prevention of recurrent episodes is likely to be critical to prevent disease progression (Emsley et al., 2013; Pelayo-Terán et al., 2017). Relapses involve an increased risk for a poorer and delayed response in the subsequent episode with higher treatment doses, potential side-effects emergence, and longer duration of active psychosis determining neurotoxicity (Pelayo-Terán et al., 2018; Samara et al., 2015; Takeuchi et al., 2019). Nonadherence to medication seems to represent the highest risk for relapse after a FEP. Lack of efficacy, poor tolerability, and acceptability are the other main causes that increase the risk for discontinuation during early phases after a FEP. Hence, higher treatment discontinuation rates are linked to higher relapse rates and a worsened prognosis (Leucht et al., 2013). That is why FEP first-line antipsychotic choice is so critical. A recent meta-analysis focused on long-term patients with schizophrenia suggested that, although there are some significant differences in effectiveness, efficacy, and tolerability among second-generation antipsychotics (SGAs) in the long-term treatment of schizophrenia due to the limited number of head-to-head clinical trials available so far, the comparative effectiveness of some SGAs is unclear (Kishimoto et al., 2019). Therefore, knowledge about the comparative clinical characteristics of antipsychotics in the long-term treatment (in which the magnitude of benefits and risks of medications may be different from acute phase treatment) of schizophrenia is important albeit insufficient so far (Correll and Hert, 2013).

Thus, with this pool analysis, comparing head-to-head 6 antipsychotics widely used in routine clinical settings, we aim to add detailed information on effectiveness, efficacy, and tolerability

outcomes to contribute to further guide the evidence-based long-term treatment of patients with schizophrenia (Crespo-Facorro et al., 2012; Gómez-Revuelta et al., 2018). This may lead to identify predictors of beneficial outcomes with specific antipsychotics, which would further enhance the ability to personalize treatments.

We hypothesize that differences regarding the efficacy, tolerability, and adherence would result in differential effectiveness to lead such a critical election as first antipsychotic choice may be for the outcome of FEP patients.

## Experimental Procedures

### Study Setting

Data for the present investigation were obtained from an ongoing 3-year longitudinal intervention program of first-episode psychosis called PAFIP (Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis) conducted at the outpatient clinic and the inpatient unit of the University Hospital Marqués de Valdecilla, Spain (Pelayo-Terán et al., 2008). Conforming to international standards for research ethics, this program was approved by the local institutional review board. Patients meeting inclusion criteria and their families provided written informed consent prior to their inclusion to the program.

### Participants

From February 2001 to January 2011, all referrals to PAFIP were screened for patients who met the following criteria: (1) 15–60 years old; (2) living in the catchment area; (3) experiencing their first episode of psychosis; (4) no prior treatment with antipsychotic medication or, if previously treated, a total lifetime of adequate antipsychotic treatment of less than 6 weeks; (5) DSM-IV criteria for brief psychotic disorder, schizophreniform disorder, schizophrenia, psychotic disorder not otherwise

specified, or schizoaffective disorder. Patients were excluded for any of the following reasons: (1) meeting DSM-IV criteria for drug dependence, (2) meeting DSM-IV criteria for mental retardation, (3) having a history of neurological disease or head injury. The diagnoses were confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (First et al., 2002) carried out by an experienced psychiatrist 6 months on from the baseline visit. Our operational definition for a “first episode of psychosis” included individuals with a nonaffective psychosis (meeting the inclusion criteria defined above) regardless of the duration of untreated psychosis.

## Study Design

Patients included in this study were assigned in 2 different albeit consecutive phases of the PAFIP (2001–2004 and 2005–2011), encompassing 2 randomized, flexible-dose, and open-label clinical trials. During the first phase, from February 2001 to September 2005, patients were randomly assigned to treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. Consecutively, between October 2005 and January 2011, patients were randomly assigned to treatment with aripiprazole, ziprasidone, or quetiapine.

We used a simple randomization procedure. An automated randomization list was drawn up. At study intake, all patients but 11 (2.92%) were antipsychotic naïve (mean duration of prior treatment = 2.75 weeks, SD = 1.8, range = 0.4–4.0). Before starting on the assigned drug, these participants underwent a 2- to 4-day washout period. Mean antipsychotic doses expressed as chlorpromazine equivalents (CPZeq; mg/d) (Woods, 2003) were as follows: olanzapine 5–20 mg/d (100–400 CPZeq), risperidone 3–6 mg/d (150–300 CPZeq), haloperidol 3–9 mg/d (150–450 CPZeq), quetiapine 100–600 mg/d (133.33–800 CPZeq), ziprasidone 40–160 mg/d (66.67–266.67 CPZeq), and aripiprazole 5–30 mg/d (66.67–400 CPZeq). Rapid titration schedule (5 days), until optimal dose was reached, was used as a rule unless severe side effects occurred.

At the treating psychiatrist’s discretion, the dose and type of antipsychotic medication could be changed based on clinical efficacy and the profile of side effects during the follow-up period. Anticholinergic medication, lorazepam, and clonazepam were permitted for clinical reasons. No anticholinergic agents were administered prophylactically. Antidepressants and mood stabilizers were permitted if clinically needed. The severity scale of the Clinical Global Impression (CGI) scale (Guy, 1976), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (expanded version of 24 items) (Overall and Gorham, 1962), the Scale for the Assessment of Positive symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984), the Scale for the Assessment of Negative symptoms (SANS) (Andreasen, 1989), the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1993), and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) were used to evaluate clinical symptomatology. The scale of the Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) (Committee of Clinical Trials) (Lingjærde et al., 1987), the Simpson-Angus Rating Scale (SARS) (Simpson and Angus, 1970), and the Barnes Akathisia Scale (BAS) (Barnes, 1989) were used to assess side effects. Clinical assessments and measurements were completed at baseline, 3 weeks, 6 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months, 24 months, 30 months, and 36 months. All patients included in the analysis had at least the baseline and 3-year assessments, and they were considered for drop-out in those cases in which they did not attend 2 consecutive check-point assessments. The same trained psychiatrist (B.C.-F.) completed all clinical assessments.

## Outcome Measures

### Primary Outcome Measures: Effectiveness

The main outcome of effectiveness was the all-cause treatment discontinuation rate, which is the percentage of all-cause discontinuation of the initially assigned treatment (patients who completed the 3-year follow-up assessment and their initial antipsychotic treatment were switched during follow-up) and the mean time to all-cause medication discontinuation. Four reasons for the discontinuation were recorded: (1) nonsufficient or insufficient efficacy, (2) significant side effects, (3) nonadherence, and (4) other causes. Insufficient efficacy was established at the treating physician’s judgment only after at least 3 weeks of treatment. Adherence to antipsychotic drugs was assessed by the information obtained from patients, close relatives, and staff (nurse, social worker, and psychiatrists) involved in the follow-up. According to previous definition (Gómez-Revuelta et al., 2018), patients were consensually dichotomized into having a good (defined as patients regularly taking at least 90% of prescribed medication) and a poor adherence (medium or poor compliance). If more than 1 reason for discontinuation was present, the most important reason according to the above ranking was selected.

### Secondary Outcome Measures: Efficacy and Safety

The efficacy outcomes were the mean change from baseline to 3 years in BPRS, SAPS, and SANS total scores. Additional analyses included changes from baseline to 3 years in CGI, YMRS, and CDSS total scores. Patients were defined as responders to the optimum dose of antipsychotic if they had a  $\geq 50\%$  reduction of BPRS total score and a CGI severity-score  $\leq 4$  after 6 months since the beginning of the treatment. Side effects were evaluated using the UKU side effects rating scale. Only side effects rated as moderate or severe and with a possible causal relationship to medication were recorded. Treatment-emergent akathisia and extrapyramidal symptoms were assessed using BAS and SARS scales.

## Statistical Analyses

All data were tested for normality (using Kolmogorov-Smirnov test) and equality of variances (using Levene test). To ensure group comparability, baseline sociodemographic and clinical characteristics were tested by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous variables or by chi-squared tests for qualitative variables.

Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests were used to assess time to all-cause medication discontinuation. Concerning these 2 analyses, patients were followed-up from the inclusion in the study until discontinuation of the initial treatment or censoring. Survival time could be censored by the end of the observation period or by lost to follow-up.

For efficacy and safety measures, we performed both intention-to-treat analyses and per-protocol analyses. Differences between groups in the degree of change in clinical scores from baseline were evaluated with ANCOVA after baseline scores were controlled. Finally, comparisons of the discontinuation rates and the prevalence of side effects as well as the use of concomitant treatment between the 6 antipsychotics were carried out, performing chi-squared tests with Bonferroni correction for multiple comparisons when necessary.

STATA 15.1 was used for statistical analysis. Statistical tests were 2-tailed with a 95% confidence interval.

## Results

Of 406 individuals who were initially randomized to treatments, 30 were finally removed from the dataset after verifying they did not fully meet inclusion criteria or removed proper written consent during the first week. Thus, the final sample consisted of 376 participants who were randomly assigned to 6 different antipsychotic treatments: 55 patients were randomly assigned to the olanzapine group, 63 to the risperidone group, 56 to the haloperidol group, 78 patients to the aripiprazole group, 62 were assigned to the quetiapine group, and 62 to the ziprasidone group (Figure 1). The overall dropout rate at 3 years was small ( $n = 78$ ; 20.74%); 46 patients dropped out prior to treatment discontinuation and were censored for the survival analysis (5-haloperidol, 9-olanzapine, 10-risperidone, 9-aripiprazole, 8-quetiapine, and 5-ziprasidone). Our study gave the option to patients who were stable (symptom free for at least 12 months) and functionally recovered (at least 6 months under sustained recovery) to discontinue use of antipsychotic treatment while continuing to be followed-up by study clinicians (Mayoral-van Son et al., 2016). Seventeen patients entered this antipsychotic discontinuation program and were carefully monitored during the following 18 months after discontinuation. Sixteen of these 17 patients completed the 3-year assessment but were censored for the primary outcome analysis.

Five patients committed suicide during the 3-year follow-up (1 olanzapine, 1 aripiprazole, 1 ziprasidone, and 2 quetiapine) and there was 1 sudden death (aripiprazole; heart attack).

All but 11 individuals in the study were white Caucasian (no significant differences were found between treatment groups after Bonferroni correction). Instead, we found significant differences between treatment groups concerning some demographic variables (living with parents, single status, age at admission, age at FEP onset, and duration of illness), which were adjusted by Bonferroni correction later. Demographic and clinical characteristics of patients are shown in Table 1.

## Primary Outcome Measures

### Treatment Discontinuation Rate and Time to Discontinuation

An impressive 79.25 % of the initial sample completed follow-up. Overall treatment discontinuation rate (the cumulative percentage of discontinuation considering the 6 arms of the study) also reached 79.25% by 3 years, which is in line with other medium and long-term (52 weeks or more) follow-up studies (Lieberman et al., 2005; Kahn et al., 2008a). It differed significantly between treatment groups ( $\chi^2 = 79.860$ ;  $P = .000$ ) (Table 2). Patients on quetiapine showed a higher (95.16 %) treatment discontinuation rate than those on olanzapine (69.09%), risperidone (71.43%), aripiprazole (73.08 %), ziprasidone (79.03 %), or haloperidol (89.28%). The mean time (days) until discontinuation was 855 days for olanzapine, 786 days for risperidone, 452 days for aripiprazole, 295 days for haloperidol, 251 days for ziprasidone, and 60 days for quetiapine. There was a significant difference between groups (log rank=90.240;  $P=.000$ ) (see Figure 2). Log-rank pairwise comparisons showed no statistical differences between

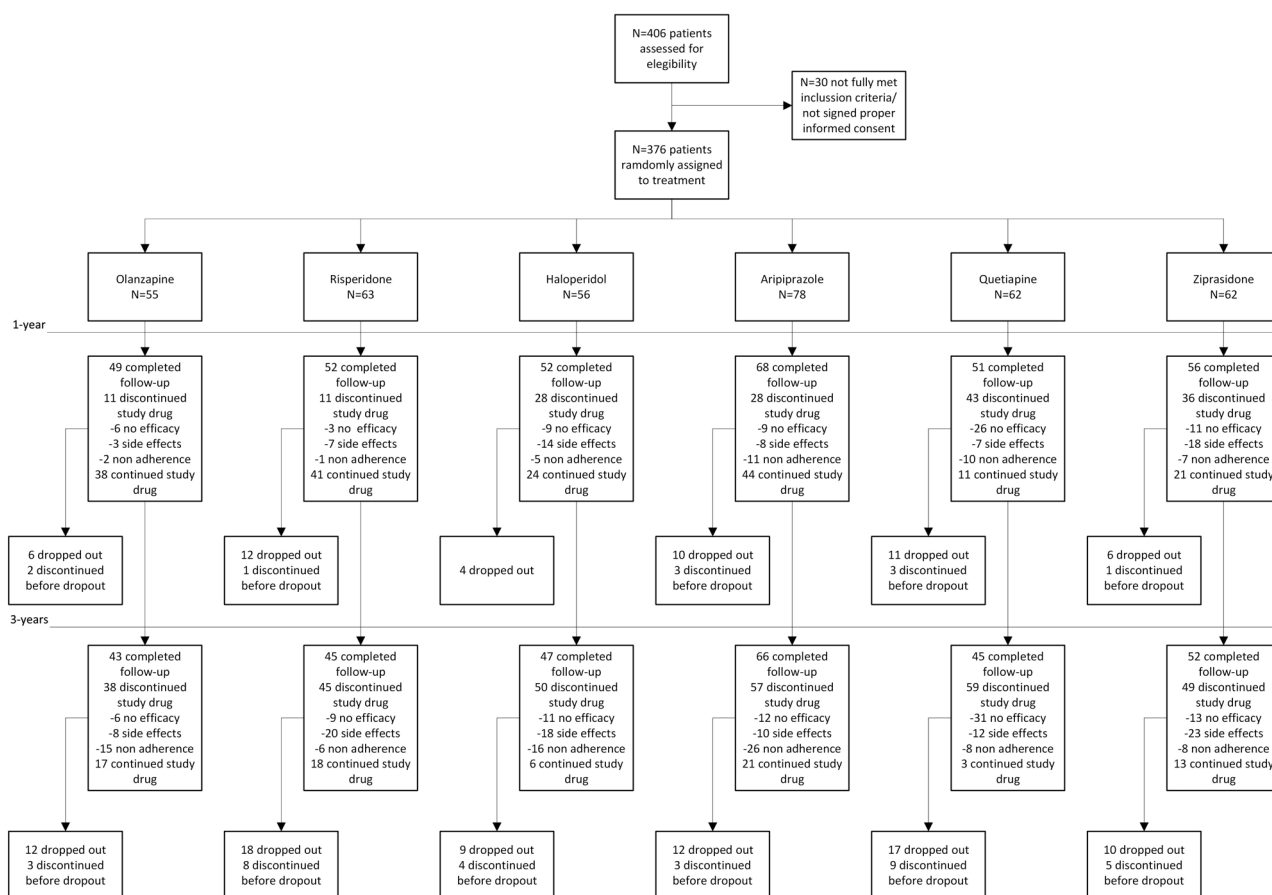


Figure 1. Consort flow chart.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of 376 drug-naïve patients with a FEP randomly assigned to treatment with olanzapine, risperidone, haloperidol, aripiprazole, ziprasidone, or quetiapine

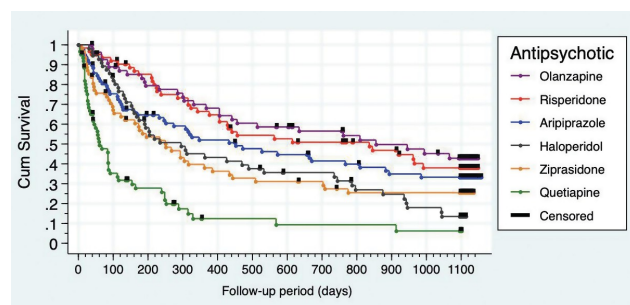
Characteristic	Aripiprazole (n = 78)		Risperidone (n = 63)		Olanzapine (n = 55)		Quetiapine (n = 62)		Ziprasidone (n = 62)		Haloperidole (n = 56)		Total (n = 376)		Statistics	P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Age at admission (y)	32.1	11.1		11.6	27.5	6.9	31.0	9.2		10.5		8.7	29.55	2.61	$F = 5.19$	.00
Age at psychosis onset (y)	30.9	9.9		7.2	26.5	6.8	30.3	9.2		10.6		7.5	28.47	2.36	$F = 5.61$	.00
Duration of illness <sup>a</sup> (mo)	31.1	56.4		39.6	21.2	33.2	22.1	42.8		29.4		39.7	25.43	5.86	$z = 13.85$	.017
Duration of psychosis (mo)	2.25	17.1		21.8	12.1	19.1	3.0	11.0		9.0		37.2	8.46	6.21	$z = 5.33$	.377
	n	%		%	n	%	n	%		%		%		%	$\chi^2$	P
Schizophrenia diagnosis	39	50.0		57.14	29	52.73	38	61.29		58.06		75.0	220	58.51	9.608	.087
Gender (male)	38	48.72		61.90	33	60.0	41	66.13		46.77		64.29	216	57.45	8.9622	.111
Race (Caucasian)	76	97.44		100.0	55	100.0	58	93.55		93.55		100.0	366	97.34	11.6443	.040
Education level (elementary)	31	39.74		53.97	27	49.09	38	61.29		43.55		50.0	185	49.20	7.7968	.168
Socioeconomic status of parents (not/less qualified)	34	44.16		60.0	32	58.18	30	48.39		45.16		64.29	196	52.69	9.0923	.105
Urban area (yes)	55	71.43		79.37	41	74.55	48	77.42		74.19		73.21	281	74.93	1.4769	.916
Living with parents (yes)	31	40.26		71.43	31	56.36	33	53.23		46.77		60.71	203	54.13	16.018	.007
Student (yes)	16	20.8		17.5	10	18.0	8	12.9		24.2		25.0	74	19.68	3.340	0.007
Single (yes)	50	64.94		88.89	43	78.18	41	66.13		70.97		83.93	281	74.93	16.429	.006
Unemployed (yes)	35	45.45		50.79	23	41.82	32	51.61		37.1		42.86	169	45.07	3.848	.571
Family psychiatric history (yes)	17	21.8		11.1	15	27.3	14	22.6		27.4		23.2	83	22.07	1.866	0.100
Hospital status inpatient (yes)	26	33.33		47.62	20	36.36	21	33.87		33.87		26.79	133	35.37	6.227	0
Tobacco use (yes)	47	60.26		60.32	32	58.18	39	62.90		53.23		55.36	220	58.51	1.620	.899
Cannabis use (yes)	30	38.46		49.21	26	47.27	29	46.77		32.26		44.64	161	42.82	5.3967	.369
Alcohol use (yes)	40	51.28		58.73	25	46.3	39	62.9		46.77		60.71	204	54.4	6.3721	.272
Other drugs (yes)	15	19.5		27.0	17	30.9	18	29.0		9.7		23.2	86	22.87	0.699	.624

Abbreviation: FEP, first episode of psychosis.



**Table 2.** Any-Cause Discontinuation Rate and Discontinuation Rates by Allocated Causes

	Aripiprazole (n = 78)		Risperidone (n = 63)		Olanzapine (n = 55)		Quetiapine (n = 62)		Ziprasidone (n = 62)		Haloperidol (n = 56)		Total (n = 376)		$\chi^2$	P
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%		
Any cause discontinuation	57	73.08	45	71.43	38	69.09	59	95.53	49	79.03	50	89.28	298	79.25	79.86	.000
No efficacy	12	15.38	9	14.28	6	10.91	31	50.0	13	20.97	11	19.64	82	21.81	87.43	.000
No adherence	26	33.3	6	9.53	15	27.27	12	19.3	8	12.9	16	28.57	83	22.07	25.87	.000
Side effects	10	12.83	20	31.75	8	14.55	8	12.9	23	37.1	18	32.14	87	23.14	19.80	.001
Dropout	9	11.54	10	15.87	9	16.36	8	13.33	5	8.06	5	8.93	46	12.23	15.13	.010

**Figure 2.** Kaplan-Meier survival graph: any cause discontinuation.

olanzapine, risperidone, and aripiprazole. However, results differed significantly favoring any antipsychotic when compared with quetiapine: aripiprazole ( $\chi^2 = 28.95$ ;  $P < .001$ ), ziprasidone ( $\chi^2 = 14.29$ ;  $P < .001$ ), olanzapine ( $\chi^2 = 45.56$ ;  $P = .156$ ), haloperidol ( $\chi^2 = 18.84$ ;  $P < .001$ ), and risperidone ( $\chi^2 = 46.52$ ;  $P < .001$ ). Results also highlighted higher effectiveness of risperidone ( $\chi^2 = 9.44$ ;  $P = .002$ ) and aripiprazole ( $\chi^2 = 7.657$ ;  $P = .022$ ) over haloperidol. Olanzapine also took significant advantage over haloperidol ( $\chi^2 = 11.23$ ;  $P = .001$ ) and ziprasidone ( $\chi^2 = 8.81$ ;  $P = .003$ ). We only found a trend towards nondiscontinuation favoring aripiprazole and risperidone over ziprasidone and no differences were found between ziprasidone and haloperidol. Non- or insufficient efficacy in the group of quetiapine was the main reason for discontinuation rate differences ( $\chi^2 = 87.43$ ;  $P = .000$ ). Patients under quetiapine treatment were significantly more likely to discontinue due to non- or insufficient efficacy compared with aripiprazole ( $\chi^2 = 32.15$ ;  $P = .000$ ), ziprasidone ( $\chi^2 = 19.35$ ;  $P = .000$ ), olanzapine ( $\chi^2 = 39.91$ ;  $P = .000$ ), risperidone ( $\chi^2 = 41.17$ ;  $P = .000$ ), or haloperidol patients ( $\chi^2 = 27.83$ ;  $P = .000$ ). No significant differences were found between the remaining treatment groups. Mean (SD) doses (adjusted by chlorpromazine equivalents) prior to discontinuation due to non- or insufficient efficacy were aripiprazole-520 CPZeq (SD = 131.7), ziprasidone-386.5 CPZeq (SD = 149.5), haloperidol-351.8 CPZeq (SD = 164.9), olanzapine-510 CPZeq (SD = 292.4), risperidone-550 CPZeq (SD = 229.1), and quetiapine-586.2 CPZeq (SD = 251.1). Analysis of treatment discontinuation due to side effects revealed significant differences between groups (quetiapine 12.9%, ziprasidone 37.1%, risperidone 31.7%, olanzapine 14.5%, haloperidol 31.1%, and aripiprazole 12.82%;  $\chi^2 = 19.800$ ;  $P = .001$ ). Patients on ziprasidone discontinued treatment due to side effects significantly more frequently than those on aripiprazole ( $\chi^2 = 11.490$ ;  $P = .001$ ), olanzapine ( $\chi^2 = 12.400$ ;  $P = .000$ ), or quetiapine ( $\chi^2 = 9.677$ ;  $P = .006$ ). We did not find significant differences in the direct comparisons between the remaining groups. Finally, there was a remarkable difference in terms of treatment adherence as individuals in the

risperidone group showed better adherence than those individuals in the aripiprazole ( $\chi^2 = 12.13$ ;  $P = .001$ ), quetiapine ( $\chi^2 = 19.43$ ;  $P = .000$ ), and haloperidol groups ( $\chi^2 = 10.59$ ;  $P = .001$ ); aripiprazole patients also demonstrated worse adherence than those under treatment with ziprasidone ( $\chi^2 = 8.45$ ;  $P = .003$ ). Mean chlorpromazine equivalent daily doses at 3 years were: aripiprazole 16.3 mg = 216.8 (SD = 164.1) CPZeq; ziprasidone 121.3 mg = 202.2 (SD = 136.5) CPZeq; quetiapine 195.9 mg = 261.1 (SD = 136.5) CPZeq; risperidone 2.9 mg = 145 (95) (SD = 136.5) CPZeq; olanzapine 8.74 mg = 174.8 (SD = 92) CPZeq; and haloperidol 3.2 mg = 160 (SD = 60) CPZeq. No significant differences were observed ( $P = .279$ ).

## Secondary Outcome Measures

### Clinical Efficacy

ANCOVA analyses showed multiple differences (Table 3) in the changes of the total scores of the clinical scales between treatments after controlling by baseline measurements except for the SANS score ( $P = .265$ ) and the negative dimension score ( $P = .314$ ). Thereby, significant differences on clinical scales showed CGI improvement: significantly larger for aripiprazole vs haloperidol and ziprasidone vs haloperidol, and olanzapine; SAPS score: olanzapine improvement significantly lower compared with aripiprazole and ziprasidone; positive dimension: aripiprazole and ziprasidone scores were significantly lower than those proceeding from haloperidol and olanzapine patients; disorganized dimension: patients on aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone got significant larger improvements than olanzapine patients; CDSS score: ziprasidone and quetiapine patients got significant improvements in depressive symptoms compared with haloperidol patients; YMRS score: significant improvement for aripiprazole compared with olanzapine. Per protocol analyses solely unveiled significant differences concerning CGI ( $P = .008$ ) and YMRS ( $P = .001$ ) baseline scores. Bonferroni post-hoc analyses showed significantly higher baseline scores for aripiprazole compared with olanzapine and risperidone for both clinical scales (data available upon request).

## Safety

### Adverse Events

Intention-to-treat analyses of moderate and severe side effects that were frequent (in at least 5% of patients in any of the treatment groups) are displayed in Table 4. Significant differences between treatments were found in the categories of sleepiness/sedation, increased sleep duration, akinesia, weight gain, ejaculatory dysfunction, and amenorrhea. After adjustment by Bonferroni correction, aripiprazole was shown to cause less increased sleep duration than quetiapine ( $P = .015$ ) and ziprasidone ( $P = .05$ ) and risperidone was also less likely to do so than olanzapine, quetiapine, haloperidol, and ziprasidone

**Table 3.** Intention-to-Treat Sample: Psychopathological Characteristics at Baseline and 3 Years and Clinical Changes During Follow-Up Period

	Aripiprazole (n = 66)		Risperidone (n = 45)		Olanzapine (n = 43)		Quetiapine (n = 45)		Ziprasidone (n = 52)		Haloperidole (n = 47)		Total (n = 298)		Statistic	Value	P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
CGI - Baseline	6.6	0.6	6.1	0.7	6.0	0.8	6.5	0.6	6.3	0.6	6.2	0.6	6.3	0.7	F	6.553	.000
CGI - 3Y	2.5	1.7	3.1	1.6	3.1	1.6	2.5	1.8	2.1	1.4	3.4	1.6	2.7	1.7	F	4.440	.001
CGI - 3Y-Baseline	-4.2	1.8	-3.0	1.8	-2.9	1.7	-4.1	1.9	-4.2	1.5	-2.8	1.8	-3.6	1.8	F	7.757	.000
(Covariated) CGI - 3Y-Baseline	-3.9	0.2	-3.2	0.2	-3.2	0.3	-3.9	0.2	-4.2	0.2	-2.9	0.2			F	4.602	.000
CDSS - Baseline	2.8	3.6	1.3	2.3	2.6	3.4	2.7	3.3	2.0	3.5	2.0	2.6	2.3	3.2	F	1.514	.185
CDSS - 3Y	0.7	1.8	0.8	1.7	0.7	1.6	0.1	0.3	0.3	0.9	1.5	2.8	0.7	1.7	F-w	6.822	.000
CDSS - 3Y-Baseline	-2.1	4.1	-0.6	2.7	-1.9	3.7	-2.6	3.3	-1.8	3.5	-0.5	3.7	-1.6	3.6	F	2.713	.021
(Covariated) CDSS - 3Y-Baseline	-1.6	0.2	-1.5	0.3	-1.6	0.3	-2.2	0.2	-2.0	0.2	-0.7	0.2			F	4.240	.001
Total BPRS - Baseline	67.7	12.6	57.4	10.3	59.4	11.9	63.9	12.0	61.7	12.6	61.8	11.2	62.4	12.2	F	4.951	.000
Total BPRS - 3Y	29.6	10.0	33.3	12.2	35.6	14.4	30.6	9.8	29.1	7.3	35.7	13.7	32.1	11.5	F-w	3.242	.009
Total BPRS - 3Y-Baseline	-38.0	15.1	-24.1	16.9	-23.8	20.3	-33.3	13.7	-32.6	12.0	-26.0	18.4	-30.3	16.9	F-w	6.382	.000
(Covariated) Total BPRS - 3Y-Baseline	-32.9	1.4	-28.9	1.7	-26.7	1.7	-31.9	1.7	-33.3	1.6	-26.6	1.6			F	3.476	.005
Total SAPS - Baseline	14.6	4.4	13.3	4.2	12.2	4.5	13.9	4.1	13.9	4.3	13.4	3.5	13.6	4.2	F	1.780	.117
Total SAPS - 3Y	1.0	2.8	2.6	4.2	3.5	5.5	1.4	3.0	1.1	2.7	2.6	3.9	1.9	3.8	F-w	3.166	.010
Total SAPS - 3Y-Baseline	-13.6	4.7	-10.7	5.6	-8.7	6.3	-12.5	5.3	-12.8	4.6	-10.7	4.9	-11.7	5.4	F	5.791	.000
(Covariated) Total SAPS - 3Y-Baseline	-12.7	0.5	-11.0	0.5	-10.0	0.6	-12.2	0.5	-12.6	0.5	-11.0	0.5			F	4.351	.001
Total SANS - Baseline	7.5	6.8	7.4	6.5	7.4	6.0	6.3	6.0	6.1	5.4	7.0	6.2	6.9	6.2	F	0.497	.778
Total SANS - 3Y	3.9	5.7	4.0	4.9	3.9	5.4	3.8	5.8	3.1	4.8	5.7	5.3	4.2	5.4	F	1.379	.232
Total SANS - 3Y-Baseline	-3.6	8.3	-3.3	8.3	-2.6	7.5	-2.5	5.7	-3.0	7.5	-1.3	7.5	-2.8	7.5	F	0.577	.717
(Covariated) Total SANS - 3Y-Baseline	-3.1	0.7	-3.0	0.8	-2.1	0.8	-3.1	0.8	-3.8	0.7	-1.3	0.8			F	1.298	.265
Positive dim - Baseline	7.6	2.6	7.4	2.5	7.1	2.4	7.6	2.4	7.3	2.3	7.8	2.1	7.5	2.4	F	0.445	.816
Positive dim - 3Y	0.5	1.8	1.5	2.2	1.8	2.6	1.0	1.9	0.5	1.3	1.9	3.1	1.1	2.2	F-w	4.064	.002
Positive dim - 3Y-Baseline	-7.0	2.8	-6.0	3.0	-5.3	3.5	-6.6	3.0	-6.8	2.6	-5.9	3.4	-6.3	3.1	F	2.317	.044
(Covariated) Positive dim - 3Y-Baseline	-7.0	0.3	-6.0	0.3	-5.6	0.3	-6.5	0.3	-6.9	0.3	-5.6	0.3			F	4.112	.001
Disorganized dim - Baseline	7.0	3.2	5.9	3.4	5.1	3.6	6.3	3.2	6.6	3.5	5.6	2.8	6.2	3.4	F	2.205	.054
Disorganized dim - 3Y	0.5	1.5	1.2	2.5	1.7	3.4	0.4	1.4	0.6	1.8	0.7	1.3	0.8	2.1	F-w	1.650	.151
Disorganized dim - 3Y-Baseline	-6.5	3.6	-4.7	4.1	-3.4	4.0	-5.9	3.6	-6.0	3.6	-4.9	3.0	-5.4	3.8	F	4.691	.000
(Covariated) Disorganized dim - 3Y-Bas	-5.8	0.3	-5.0	0.3	-4.4	0.3	-5.8	0.3	-5.6	0.3	-5.4	0.3			F	3.282	.007

Table 3.

	Aripiprazole (n = 66)		Risperidone (n = 45)		Olanzapine (n = 43)		Quetiapine (n = 45)		Ziprasidone (n = 52)		Haloperidole (n = 47)		Total (n = )		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Negative dim - Baseline	5.0	6.0	6.1	6.0	6.2	5.8	4.3	5.4	3.9	4.7	5.7	5.7	5.2	5.6	.251
Negative dim - 3Y	3.5	5.1	3.3	4.2	4.3	5.3	3.3	5.1	2.8	4.4	5.1	4.9	3.7	4.9	.207
Negative dim - 3Y-Baseline	-1.6	7.2	-2.8	6.9	-1.9	7.1	-1.0	5.0	-1.2	6.5	-0.6	6.8	-1.5	6.6	.662
(Covariates) Negative dim - 3Y-Baseline	-1.7	0.6	-2.0	0.7	-1.1	0.7	-1.7	0.7	-2.2	0.7	-0.1	0.7			.314
YMRS - Baseline	11.8	5.0	9.0	4.1	8.8	4.3	12.3	5.5	1.7	4.6	9.2	4.6	10.6	4.9	.000
YMRS - 3Y	1.0	2.2	2.1	4.2	3.1	5.0	1.9	3.6	1.5	4.1	2.2	3.3	1.9		
YMRS - 3Y-Baseline	3.8	F	1.844	0.104											
(Covariates) YMRS - 3Y-Baseline	-10.8	5.0	-6.9	5.6	-5.7	6.3	-10.4	6.8	-10.1	4.7	-7.0	5.7	-8.7	5.9	.000
	-9.7	0.5	-8.3	0.6	-7.3	0.6	-8.8	0.6	-9.2	0.5	-8.2	0.6			.037

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS, Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia; CGI, Clinical Global Impression; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms; YMRS, Young Mania Rating Scale.

(all  $P < .05$ ). Quetiapine was associated with increased somnolence compared with aripiprazole ( $P = .034$ ), but amenorrhea was significantly less likely to emerge in this group compared with haloperidol ( $P = .037$ ) and risperidone ( $P = .022$ ). Risperidone produced an greater frequency of ejaculatory dysfunction than aripiprazole ( $P = .034$ ). Aripiprazole patients were more likely to suffer akinesia compared with olanzapine ( $P = .004$ ) and ziprasidone patients ( $P = .033$ ). Finally, olanzapine caused a significantly higher weight gain rate than ziprasidone ( $P = .001$ ). Per-protocol analysis showed rather similar results (data available in [supplementary Material](#)). In this sense, there were only 3 side-effect categories that showed statistically significant differences (weight gain, sialorrhea, and ejaculatory dysfunction). None of them resulted in statistical significance after post-hoc analyses.

### Extrapyramidal Symptoms

Significant differences in the SARS total score changes at 3 years between treatments were found ( $F = 13.441$ ;  $P = .020$ ). The percentage of patients with treatment-emergent extrapyramidal symptoms (EPS) was statistically different between treatments (aripiprazole = 23.8%, ziprasidone = 23.5%, quetiapine 20%, risperidone 40%, olanzapine 30%, haloperidol 48.8%;  $\chi^2 = 13.441$ ;  $P = .020$ ). Haloperidol supplied a significant burden of extrapyramidal side effects compared with aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone (all  $P$ 's  $< .05$ ) and so did risperidone compared with quetiapine ( $P = .043$ ). There was no significant difference between treatments in the severity of akathisia (BAS total score) ( $F = 0.939$ ;  $P = .456$ ). Although the difference did not reach significance, more individuals in the aripiprazole (22.6%), haloperidol (27.7%), and ziprasidone groups (32.7%) experienced treatment emergent akathisia compared with the other groups (quetiapine 17.8%, olanzapine 4.7%, and risperidone 17.8%). These differences were significant for the UKU scale akathisia item ( $\chi^2 = 11.932$ ;  $P = .036$ ), but after Bonferroni correction only the differences between ziprasidone and olanzapine groups remained significant ( $P = .001$ ). Per protocol analyses showed no statistically significant differences.

### Concomitant Medication Use

Significant differences were found between treatment groups regarding the use of benzodiazepines ( $\chi^2 = 21.52$ ,  $P = .001$ ), hypnotics ( $\chi^2 = 47.76$ ,  $P = .004$ ), and anticholinergics ( $\chi^2 = 43.76$ ,  $P = .004$ ). After adjustment by Bonferroni correction, we found that the benzodiazepine use in the aripiprazole group was significantly higher than in the quetiapine, haloperidol, olanzapine, and risperidone groups (all  $P < .05$ ); similarly, aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone patients needed hypnotics more frequently than olanzapine, risperidone, and haloperidol patients (all  $P < .05$  except for the comparison between quetiapine and haloperidol). Almost one-half of the sample required treatment with anticholinergics at any time of the follow-up. Olanzapine (27.27%) stood out for being the treatment group that least frequently needed this sort of treatment (Table 5).

## Discussion

Our aim with this research was to supply information from our experience to guide the choice of the first-line treatment for an FEP. Results show remarkable effectiveness, efficacy, and safety differences between the 6 antipsychotics included in the study. We distinguished 2 treatment groups according to their effectiveness performance, multiple tolerability profiles, and different efficacy measures.



**Table 4.** Intention-to-Treat Sample: Moderate or Severe Treatment-Emergent Adverse Effects That Occurred at a Rate of at Least 5% in Either Treatment Group

	Aripiprazole (n = 66)		Risperidone (n = 45)		Olanzapine (n = 43)		Quetiapine (n = 45)		Ziprasidone (n = 52)		Haloperidole (n = 47)		Total (n = 298)		Statistic	value	P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
6 wk to 3 y																	
Concentration difficulties	13	19.7	5	11.1	8	18.6	6	13.3	10	19.2	12	25.5	54	18.1	$\chi^2$	4.086	.537
Asthenia/increased fatigability	26	39.4	15	33.3	19	44.2	24	53.3	24	46.2	26	55.3	134	45.0	$\chi^2$	6.638	.249
Sleepiness/sedation	26	39.4	19	42.2	25	58.1	31	68.9	29	55.8	25	53.2	158	52.0	$\chi^2$	12.040	.034
Memory impairment	3	4.5	0	0.0	0	0.0	1	2.2	3	5.8	1	2.1	8	2.7	F	5.289	.461
Depression	3	4.5	0	0.0	1	2.3	1	2.2	3	5.8	0	0.0	8	2.7	F	5.365	.402
Restlessness	3	4.5	2	4.4	1	2.3	1	2.2	3	5.8	4	8.5	14	4.7	F	2.826	.774
Increased sleep duration	14	21.2	7	15.6	14	32.6	19	42.2	19	36.5	18	38.3	98	30.5	$\chi^2$	12.664	.027
Decreased sleep duration	2	3.0	2	4.4	4	9.3	0	0.0	0	0.0	3	6.4	11	3.7	F	8.637	.087
Rigidity	2	3.0	1	2.2	0	0.0	1	2.2	6	11.5	2	4.3	17	4.0	F	10.331	.116
Akinesia	23	34.8	5	11.1	2	4.7	8	17.8	15	28.8	12	25.5	68	21.8	$\chi^2$	19.343	.002
Tremor	9	13.6	5	11.1	2	4.7	2	4.4	3	5.8	5	10.6	26	8.7	F	5.039	.448
Akathisia	15	22.7	8	17.8	2	4.7	8	17.8	16	30.8	13	27.7	64	20.8	$\chi^2$	11.932	.036
Increased salivation	11	16.7	13	28.9	2	4.7	9	20.0	9	17.3	11	23.4	58	18.5	$\chi^2$	9.721	.084
Decreased salivation	5	7.6	6	13.3	9	20.9	8	17.8	9	17.3	9	19.1	46	15.4	$\chi^2$	5.096	.404
Constipation	7	10.6	4	8.9	5	11.6	7	15.6	5	9.6	3	6.4	31	10.4	F	2.314	.820
Miction impairment	4	6.1	1	2.2	0	0.0	1	2.2	1	1.9	1	2.1	8	2.7	F	4.310	.668
Vertigo	3	4.5	2	4.4	0	0.0	0	0.0	4	7.7	0	0.0	9	3.0	F	8.916	.098
Weight gain	33	50.0	26	57.8	31	72.1	20	44.4	16	30.8	22	46.8	148	49.7	$\chi^2$	17.911	.003
Diminished sexual desire	6	9.1	7	15.6	4	9.3	6	13.3	4	7.7	5	10.6	34	10.7	F	2.189	.829
Orgasmic dysfunction	1	1.5	3	6.7	2	4.7	2	4.4	3	5.8	1	2.1	17	4.0	F	2.800	.707
Headache	1	1.5	1	2.2	3	7.0	0	0.0	1	1.9	0	0.0	8	2.0	F	7.355	.223
Male																	
Erectile dysfunction	2	6.5	9	34.6	4	14.8	7	24.1	5	22.7	7	22.6	34	20.5	$\chi^2$	7.858	.164
Ejaculatory dysfunction	2	6.5	10	38.5	2	7.4	6	20.7	5	22.7	4	12.9	29	17.5	F	13.531	.028
Female																	
Amenorrhea	5	14.3	9	47.4	2	12.5	0	0.0	7	23.3	8	50.0	31	23.5	F	19.925	.001
Galactorrhea	0	0.0	2	10.5	1	6.3	0	0.0	2	6.7	1	6.3	8	4.5	F	4.520	.319

**Table 5.** Concomitant Psychiatric Medication Used During Follow-Up

	Aripiprazole		Risperidone		Olanzapine		Ziprasidone		Quetiapine		Haloperidol		Total		$\chi^2$	P
	n = 78		n = 63		n = 55		n = 62		n = 62		n = 56		n = 376			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Benzodiazepines	72	92.31	42	66.67	38	69.09	54	87.1	45	72.58	40	71.43	291	77.39	21.523	.001
Hypnotics	53	67.95	20	31.75	15	27.27	42	67.74	36	58.86	20	35.71	186	49.47	47.765	.004
Antidepressants	24	30.77	16	25.40	15	27.27	26	42.94	16	25.81	11	19.64	108	28.72	8.356	.138
Anticholinergics	53	67.95	20	31.75	15	27.27	42	67.74	36	58.86	20	35.71	186	49.47	43.765	.004
Mood stabilizers	6	7.69	4	6.35	5	9.09	4	6.45	6	9.68	5	8.93	30	7.98	0.838	.975

Given that almost all the SGAs have reduced risk of EPS and tardive dyskinesia than FGAs, not all lead to important weight gain, and many are now available both in oral and long-acting intramuscular forms, treatment with an SGA would be the first choice in most cases (Smith et al., 2019).

## Primary Outcome Measures

### Treatment Discontinuation Rate and Mean Time to Discontinuation

Different patterns for discontinuation emerged at different phases during follow-up. This circumstance may determine different intensity interventions focused on efficacy, compliance, and tolerability adapted to each specific phase of the follow-up: over one-half of the patients who discontinued treatment did so during the first year after the outbreak (52.68% by the end of 1 year), of whom 40.71% discontinued treatment due to lack of efficacy. This compelling information is remarkable in that mean-time until all-cause discontinuation was after more than 2 years in the olanzapine and risperidone groups and slightly after 1 year in the aripiprazole group. Instead, mean time until all-cause discontinuation appeared for patients on quetiapine barely reached 2 months follow-up. Mean time until all-cause discontinuation occurred after half a year follow-up for patients on haloperidol and ziprasidone treatment. Side effects (36.3%) were the following cause for discontinuation during the first year of follow-up, while nonadherence (30.54%) was the main cause for discontinuation between 1- and 3-year follow-up. Concerning the all-cause discontinuation rate and the mean time to discontinuation variables, we may split the antipsychotic treatments used for this research into 2 different groups according to their performance on preventing patients from discontinuation due to any cause: a leading group composed by olanzapine, risperidone, and aripiprazole and an underperformer group, including ziprasidone, quetiapine, and haloperidol. Therefore, olanzapine, risperidone, and aripiprazole proved to be significantly superior to quetiapine and haloperidol. Meanwhile, though ziprasidone was superior to quetiapine and haloperidol as well, it was significantly defeated by olanzapine and both aripiprazole and risperidone showed a trend towards superiority compared with ziprasidone. There were no significant differences between olanzapine, risperidone, and aripiprazole concerning any-cause discontinuation risk and mean time to discontinuation, though olanzapine performed slightly better, especially in terms of mean time to discontinuation, which was almost 2-fold longer compared with aripiprazole. Regarding these data aripiprazole effectiveness approaches that for other well-established effective antipsychotics have not been seen in other effectiveness studies (Leucht et al., 2013). Higher risk of all-cause treatment discontinuation and shorter mean time to discontinuation in

quetiapine patients had already been described during early phases of treatment (McEvoy et al., 2007); in our sample, 50% of patients on quetiapine discontinued treatment due to non- or insufficient efficacy. Effectiveness studies using standard dosage ranges pointed out that quetiapine may be less effective than some other widely used SGAs (Tiihonen et al., 2017) and FGAs (Vanasse et al., 2016). Our results are consistent with the notion that most of the patients who start quetiapine stop taking it within a few weeks (Asmal et al., 2013). Inadequate and transient dopamine-2 receptor occupancy has been proposed as a possible mechanism underlying quetiapine lack of efficacy. On the other hand, its weak dopamine antagonism allows low maximal occupancy values and relatively little variability in occupancy values, suggesting that high doses of this antipsychotic are not likely to exceed thresholds of more than 80% occupancy, indicative of D2-receptor-mediated side effects (Lako et al., 2013). This supports the idea that higher doses may be tolerable and more efficient (Wang et al., 2017). We did not find significant differences between groups concerning treatment dosage adjusted by chlorpromazine equivalents prior to discontinuation due to non- or insufficient efficacy. The quetiapine group presented with the second highest relative dosage compared with the other groups. According to other reports (Tiihonen et al., 2017), it is difficult to discern whether the poorer performance of quetiapine is due to the product itself or to nonoptimal dosage. The main reasons for discontinuation in the haloperidol group were nonadherence (28.57%) and side effects (32.14%). Ziprasidone (37.1%) and risperidone (31.75%) patients were also more likely to discontinue treatment due to side effects. Most discontinuations due to side effects accrued during the 1-year follow-up. This difficulty arose during antipsychotic titration in these groups, explaining why patients on ziprasidone and haloperidol tolerated lower relative doses than the remaining quartet. According to these results, EPS, sexual adverse events, and somnolence (the most frequently reported secondary effects for discontinuation for risperidone, ziprasidone, and haloperidol) seem to represent the worst tolerated side effects. At the next stage of follow-up (from 18 months on), we find an accumulation of treatment discontinuation due to nonadherence basically affecting aripiprazole (33.3%) and olanzapine (27.27%) patients, for whom this was the main reason for discontinuation. The increase in discontinuations due to nonadherence observed during the last year of follow-up in these groups might be explained by a natural decrease in the acceptability mediated by long-term exposure to treatment (Lieberman et al., 2005). Improvements in educational and other prophylactical measures like the use of long acting injectable formulations (Kishimoto et al., 2014; Jann and Penzak, 2018) may be of interest to deal with this preventable issue.

## Secondary Outcome Measures

### Efficacy

Our first-episode patients showed a decrease in total BPRS, SAPS, SANS, and CGI scores during the 3-year follow-up. Previous studies using pair-wise meta-analytic (Leucht et al., 2009) comparisons have shown that SGAs like olanzapine, risperidone, amisulpride, or clozapine are more efficacious than FGAs. Our study shows clear advantages for SGAs except for quetiapine when compared with haloperidol. More recent network meta-analyses (Leucht et al., 2013) have been able to discern differences even between SGAs with the formerly mentioned SGAs leading the rankings in terms of efficacy for positive symptoms. Curiously, in our long-term study, we find that after controlling for baseline and sociodemographic measures, efficacy was superior for aripiprazole and ziprasidone compared with olanzapine for positive symptoms and CGI improvement after 3 years. In previous short and mid-term studies involving the same sample, we did not find significant differences by 1 year (Crespo-Facorro et al., 2011, 2014). Clinical differences for positive symptoms seem to establish from that point on. Despite that apparent inferior efficacy, olanzapine offered the best performance regarding long-term discontinuation due to non- or insufficient efficacy. It might be explained by the fact that most of non- or insufficient efficacy discontinuations accrue during the first 6 months of follow-up. No differences for remission or efficacy on positive symptoms were found during the 1-year follow-up period in our sample, but there was a decreasing trend towards inferiority for quetiapine. Optimal efficacy may critically impact long-term discontinuation outcome during this early phase. Nevertheless, long-term beneficial evolution concerning positive symptoms, especially for aripiprazole, should be acknowledged when choosing first-line treatment after FEP. Regarding depressive symptoms, quetiapine is acknowledged as a first-line treatment even in monotherapy in affective psychoses (Lindström et al., 2017), but in several previous first-episode nonaffective psychoses studies, no significant differences between SGAs (including quetiapine) were found in reducing depressive symptoms after mid-term follow-up (Kahn et al., 2008b). No notable changes on negative symptoms were found with any of the 6 antipsychotics. Per protocol analysis did not show statistically significant differences along follow-up.

### Side Effects and Concomitant Medications

The differences in the percentage of patients with treatment-emergent parkinsonism may be of clinical interest. A higher percentage of extrapyramidal side effects was identified among patients treated with haloperidol and risperidone. As reported in previous studies, akathisia (Juncal-Ruiz et al., 2017) represented a challenge among aripiprazole- and ziprasidone-treated individuals. These circumstances may partially explain that significantly more patients on aripiprazole and ziprasidone needed hypnotics, benzodiazepines, and anticholinergics to relieve akathisia. In agreement with previous reports (Lee et al., 2011; Vázquez-Bourgon et al., 2018), no significant differences were found in the frequency of body weight increase between treatments (except for the comparison between ziprasidone and olanzapine), but a uniform trend to weight increase was appreciated with all of them. Intention-to-treat analysis revealed that over 70% of the individuals on olanzapine showed a rapid body weight gain (Table 4). This should be regarded as a possible limitation for its first-line use as it contributes to a higher risk of metabolic issues (Smith et al., 2008). Interestingly, discontinuation due to severe or intolerable side effects was the main cause for discontinuation in our study but remained relatively low (23.14 %). Nevertheless, it was significant in the

case of ziprasidone and haloperidol as was their main cause of discontinuation. Sleepiness/sedation was the most prevalent reported secondary effect for discontinuation in the case of ziprasidone ( $n = 8$ ; 34.7%) and haloperidol despite low doses prior to discontinuation due to side effects (58.5 mg [SD = 34.3] and 1.8 mg [SD = 1.2], respectively). In the case of risperidone, we distinguished 2 patterns for discontinuation mediated by side effects; during the acute phase, most complaints focused on somnolence and EPS, while during the second half of follow-up, discontinuations were due to sexual complaints and weight gain. Olanzapine and quetiapine patients demonstrated lower secondary effects rates and the lowest discontinuation rates due to side effects. However, they are linked with more incidence of metabolic impairment (Davy et al., 2016) and a higher risk for health events (Vanasse et al., 2016). Thus, their use as first-line treatments should be considered cautiously. Per protocol analyses replicated the results for weight gain, showing a trend towards significant weight gain in the olanzapine group consistent with extensive data available in research literature. Sialorrhea and ejaculatory dysfunction also presented statistically significant results under per protocol analyses, but no significant differences were identified between treatment groups.

## Limitations and Strengths

Several limitations should be considered when interpreting our results. First, as a practical clinical trial, patients and observers (B.C.-F.) were not blinded to treatments in our study. The fact that the observers knew the medications prescribed may have involuntarily biased the outcomes. As a non-industry-funded study, the risk for systematic biased measuring study outcomes favoring any of the treatments is limited. Second, the mean doses of quetiapine used could be understood as somewhat low to treat first-episode individuals. However, controlled investigations have clearly confirmed that standard dosage range should be appropriate in everyday clinical practice (Johnsen et al., 2010).

Optimal doses of antipsychotics within licensed range were chosen based on clinical efficacy and the presence of side effects and were adjusted according to the clinical situation of each patient. It is important to note that chlorpromazine equivalents are a proxy measure for the comparison of antipsychotic dosage in antipsychotic effectiveness studies. Thus, results emerging from these comparisons should be considered cautiously. Third, treatment adherence measures were collected from self-report and close observers (family members and social assistants) but not from antipsychotic blood levels. This could have an impact in the accuracy of discontinuation measures due to nonadherence.

On the other hand, this is one of the longest head-to-head antipsychotic effectiveness studies regarding follow-up (3 years). It was performed on a large ( $n = 376$ ), well-characterized, and homogeneous sample, as most of patients (97.08%) were antipsychotic naïve prior to their inclusion and comprised some of the most widely used antipsychotic treatments.

## Conclusions

Establishing risks and benefits of SGA treatments and identifying different discontinuation patterns may contribute to make better treatment selection after an FEP. In our research, 2 treatment groups were separated according to their performance: olanzapine, risperidone, and aripiprazole presented clear advantages for the first-line treatment of FEP in terms of effectiveness. In addition, guaranteeing a good adherence to effective antipsychotic treatments is one of the priority challenges in the treatment of FEP

individuals to prevent a malignant course of the disease and has proven to be the main reason for discontinuation for the most effective treatments. Finally, balancing most frequent and severe side effects (metabolic risk and EPS) should be considered to fit the antipsychotic choice to each individual case.

## Acknowledgments

This study was conducted as part of a clinical trial "Comparative Study of Aripiprazole, Quetiapine and Ziprasidone in Treatment of First Episode Psychosis: 3-year Follow-up." ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02526030.

The authors thank the "Programa Asistencial de las Fases Iniciales de Psicosis" (PAFIP) research team, especially Víctor Ortiz-García de la Foz, Gema Pardo, and Obdulia Martínez and all patients and family members who participated in the study. The authors are entirely responsible for the scientific content of the paper.

The study was carried out at the Hospital Marqués de Valdecilla, University of Cantabria, Santander, Spain, under the following grant supports: Plan Nacional de Drogas Research (2005-Orden sco/3246/2004); SENY Fundació (CI 2005-0308007); and Fundación Marqués de Valdecilla (API07/011); Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (INT/M/04/17).

Unrestricted educational and research grants from AstraZeneca, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, and Johnson & Johnson provided support for PAFIP activities. No pharmaceutical industry or institutional sponsors participated in the study design, data collection, analysis, and interpretation of the results.

## Statement of Interest

None.

## References

- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E (1993) Assessing depression in schizophrenia: the Calgary depression scale. *Br J Psychiatry* 163(Suppl 22):39-44.
- Andreasen N (1984) The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: Univ Iowa.
- Andreasen NC (1989) Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). *Br J Psychiatry* 155:53-58.
- Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S (2013) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* Advance online publication. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006625.pub3>.
- Barnes TR (1989) A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672-676.
- Correll CU, De Hert M (2013) Antipsychotics for acute schizophrenia: making choices. *Lancet* 382:919-920.
- Correll CU, Rubio JM, Kane JM (2018) What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 17:149-160.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Caseiro O, Martínez-García O, Pardo G, Ramirez-Bonilla M, Pelayo-Terán JM, Vázquez-Barquero JL (2011) Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatr Res* 45:763-769.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Ortiz V, Pelayo-Terán JM, Valdizan E, Vázquez-Barquero JL (2012) Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 219:225-233.
- Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Mata I, Ayesa-Arriola R, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Martínez-García O, Pérez-Iglesias R (2014) Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology (Berl)* 231:357-366.
- Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Mayoral-van Son J (2016) Current data on and clinical insights into the treatment of first episode nonaffective psychosis: a comprehensive review. *Neurol Ther* 5:105-130.
- Davy V, Correll CU, Britta G, Michel P, Marc DH, Ward PB, Simon R, Fiona G, John L, Brendon S (2016) Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15:166-174.
- Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH (2013) The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13:50. Advance online publication. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3599855&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (2002) Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders research version, patient edition with psychotic screen (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Gómez-Revuelta M, Pelayo-Terán JM, Juncal-Ruiz M, Ortiz-García de la Foz V, Vázquez-Bourgon J, González-Pinto A, Crespo-Facorro B (2018) Long-term antipsychotic effectiveness in first episode of psychosis: a 3-year follow-up randomized clinical trial comparing aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone. *Int J Neuropsychopharmacol* 21:1090-1101. Advance online publication. <https://academic.oup.com/ijnp/advance-article/doi/10.1093/ijnp/pyy082/5095916>.
- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: revised. Rockville: National Institute of Mental Health.
- Jann MW, Penzak SR (2018) Long-acting injectable second-generation antipsychotics: an update and comparison between agents. *CNS Drugs* 32:603.
- Johnsen E, Kroken RA, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA (2010) Effectiveness of second-generation antipsychotics: a naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry* 10:26.
- Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnaiz J, Ortiz-García de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Martínez-García O, Neergaard KD, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B (2017) Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 234:2563-2570.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE (2008a) Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371:1085-1097.
- Kahn RS, Wolfgang Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, M Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE (2008b) Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform



- disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371:1085–1097. [DOUBLE REFERENCE (a and b)]
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU (2014) Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 40:192–213.
- Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU (2019) Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 18:208–224.
- Lako IM, van den Heuvel ER, Kneegting H, Bruggeman R, Taxis K (2013) Estimating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 33:675–681.
- Lee SY, Park MH, Patkar AA, Pae CU (2011) A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:490–496.
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM (2009) A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:152–163.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382:951–962.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353:1209–1223.
- Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M (2017) Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder—A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 213:138–150.
- Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K (1987) The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 76:1–100.
- Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martínez-García O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, Crespo-Facorro B (2016) Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 77:492–500.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD (2007) Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 164:1050–1060.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10:799–812.
- Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, González-Blanch C, Martínez-García O, Pardo-García G, Rodríguez-Sánchez JM, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2008) Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the clinical programme on early phases of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2:178–187.
- Pelayo-Terán JM, Gajardo Galán VG, de la Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Tabarés-Seisdedos R, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R (2017) Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 267:315–323.
- Pelayo-Terán JM, Gajardo-Galán V, Gómez-Revuelta M, Ortiz-García de la Foz V, Ayesa-Arriola R, Tabarés-Seisdedos R, Crespo-Facorro B (2018) Duration of active psychosis and functional outcomes in first-episode non-affective psychosis. *Eur Psychiatry* 52:29–37.
- Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Angheliescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkins H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S (2015) Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry* 172:617–629.
- Simpson GM, Angus JW (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 212:11–19.
- Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K (2008) First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 192:406–411.
- Smith RC, Leucht S, Davis JM (2019) Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 236:545–559.
- Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, Agid O (2019) Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 44:1036–1042.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide Cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74:686–693.
- Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, Grignon S, Fleury MJ, Lesage A, Demers MF, Roy MA, Carrier JD, Delorme A (2016) Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand* 134:374–384.
- Vázquez-Bourgon J, Pérez-Iglesias R, Ortiz-García de la Foz V, Suárez Pinilla P, Díaz Martínez Á, Crespo-Facorro B (2018) Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: a pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 235:245–255.
- Wang C, Shi W, Huang C, Zhu J, Huang W, Chen G (2017) The efficacy, acceptability, and safety of five atypical antipsychotics in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia: a randomized comparative trial. *Ann Gen Psychiatry* 16:47.
- Woods SW (2003) Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64:663–667.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435.

## 7.DISCUSIÓN:

Nuestro objetivo con los estudios elaborados en esta tesis doctoral era recoger información clínica de calidad procedente de la práctica clínica real que pudiera guiar la elección del tratamiento de primera línea en un PEP.

Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en términos de efectividad, eficacia y tolerabilidad entre los seis antipsicóticos sometidos a una comparativa directa en nuestra práctica diaria en el programa de asistencia a primeros episodios de psicosis de nuestro centro.

### **Efectividad:**

Los análisis de efectividad nos permitieron distinguir dos grupos de tratamiento en base a sus efectividades, múltiples perfiles de tolerabilidad y diferentes medidas de eficacia. Dado que la mayoría de antipsicóticos de segunda generación presentan un menor riesgo de síntomas extrapiramidales y de discinesia tardía que los antipsicóticos de primera generación, amén de que no todos llevan a producir ganancia ponderal (o a otros perjuicios en lo metabólico), y que muchos de ellos están disponibles en formulación inyectable de liberación prolongada, el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación debería ser de primera elección en la inmensa mayoría de los casos (Smith et al., 2019). Dicho esto, nos encontramos con que, en el seguimiento de nuestros pacientes tras un PEP, surgieron distintos patrones de discontinuación en distintas fases de dicho seguimiento. Estos patrones diferenciados, determinan la necesidad de personalizar intervenciones de distinta intensidad enfocadas a la eficacia, adherencia y tolerabilidad adaptadas a las necesidades específicas de cada fase del seguimiento: cerca de la mitad de los pacientes que discontinuaron el tratamiento, lo hicieron a lo largo del primer año tras el debut de la enfermedad (52.68% al final del primer año de seguimiento), de los cuales, un 40.71% lo hizo por falta de eficacia del tratamiento psicofarmacológico prescrito. Con relación a ello, en nuestro estudio observamos que el tiempo medio hasta la discontinuación por cualquier causa rebasaba los dos años en el caso de los pacientes inicialmente tratados con olanzapina y risperidona y, en el caso del grupo de aripiprazol, la supervivencia era ligeramente superior al año de seguimiento. Por el contrario, en el grupo de quetiapina, la supervivencia apenas llegaba a los dos meses antes de producirse la discontinuación. En los grupos de haloperidol y ziprasidona, la discontinuación se producía alrededor de los seis meses de seguimiento.

Por su parte, los efectos secundarios representaron la segunda causa más frecuente para la discontinuación (36.3%) y, especialmente, los casos se agregaron durante la segunda mitad del primer año de seguimiento y la primera mitad del segundo año. Por su parte, la no adherencia representó algo menos de un tercio del total de casos de discontinuación (30.54%) y se manifestó especialmente a lo largo del segundo y tercer año de seguimiento.

Así pues, con los datos relativos a la tasa de discontinuación y tiempo medio hasta la discontinuación por cualquier causa, podemos dividir los tratamientos antipsicóticos empleados en nuestros estudios en dos grupos de acuerdo con su rendimiento en la prevención de la discontinuación del tratamiento por cualquier causa: por un lado, un grupo que lidera estas variables integrado por olanzapina, risperidona y aripiprazol y un grupo que presentó un rendimiento subóptimo en la comparativa directa integrado por ziprasidona, haloperidol y quetiapina. Los tres primeros mostraron significativamente su superioridad en términos de efectividad con respecto al segundo trío. Entretanto, si bien la ziprasidona se mostró superior a la quetiapina y también al haloperidol, fue claramente “noqueado” en su comparativa directa con olanzapina y tanto risperidona como aripiprazol, mostraron una tendencia estadística hacia la superioridad, ganando la comparativa “a los puntos”. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparativas directas de efectividad entre olanzapina, risperidona y aripiprazol, aunque la olanzapina ofreció un rendimiento ligeramente superior, especialmente en la variable del tiempo medio hasta la discontinuación por cualquier causa, en la cual, ofreció con respecto a aripiprazol, aproximadamente el doble de tiempo hasta la misma.

Con estos datos, el aripiprazol se aproxima en su rendimiento al de otros antipsicóticos cuya efectividad estaba claramente acreditada, destacando este hallazgo ya que, hasta el momento, no se había apreciado en otros estudios de esta naturaleza (Leucht et al., 2013). Sí se habían descrito en otros estudios las elevadas tasas de discontinuación durante las fases iniciales del tratamiento en los pacientes inicialmente tratados con quetiapina (McEvoy et al., 2007); en nuestra muestra, un 50% de ellos discontinuaron el tratamiento debido a su falta de eficacia. Otros estudios de efectividad apuntan a que la quetiapina, empleada en las dosis dentro del rango indicado en ficha técnica podría resultar menos efectiva que otros antipsicóticos ampliamente utilizados para el tratamiento de los PEP (Tiihonen et al., 2017; Vanasse et al., 2016). En el caso de nuestros resultados, estos replican la noción de que la mayoría de los pacientes tratados con quetiapina al inicio de

un PEP, dejarán de tomarla al cabo de unas pocas semanas (Asmal et al., 2013). El mecanismo farmacológico responsable de esta baja eficacia parece ser una ocupación de los receptores D2 demasiado transitoria e insuficiente en su débil afinidad. Sin embargo, su débil antagonismo dopaminérgico permite, por el contrario, bajos valores de ocupación receptorial con una variabilidad relativamente baja en dichos parámetros, de tal manera que el empleo de este fármaco a altas dosis es poco probable que fuera a exceder el umbral de ocupación del 80% de los receptores D2, por encima del cual, se establecen efectos secundarios, especialmente, de corte extrapiramidal (Lako, Van Den Heuvel, Kneegting, Bruggeman, & Taxis, 2013). Esto apoya la idea de que su empleo en dosis más elevadas podría seguir siendo tolerable y, desde luego, más eficaz y eficiente (Wang et al., 2017). Es remarcable la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento al comparar las dosis de antipsicótico previas a la discontinuación debida a no eficacia/insuficiente eficacia ajustadas por equivalentes de CPZ. De hecho, el grupo de la quetiapina presentó el segundo valor relativo más elevado en este sentido. De acuerdo con otros estudios (Tiitonen et al., 2017), es difícil discernir si el pobre rendimiento de la quetiapina se debe en sí a las características propias del fármaco o a una dosificación subóptima.

En el caso del haloperidol, las principales razones para la discontinuación fueron la no adherencia (28.57%), y especialmente, los efectos secundarios (32.14%). En el caso de la ziprasidona (37.1%) y de la risperidona (31.75%), las mayores probabilidades de discontinuación las encontramos en los efectos secundarios. La mayoría de las discontinuaciones debidas a efectos secundarios, ocurrieron durante el primer año del seguimiento. Esta adversidad emergió durante la titulación del tratamiento y explicaría por qué los pacientes de los grupos de ziprasidona y haloperidol toleraron dosis relativas más bajas que el cuarteto restante de tratamientos. Con estos resultados, los síntomas extrapiramidales, efectos secundarios en la esfera sexual y la somnolencia (los secundarismos más frecuentemente notificados como causa de discontinuación en los grupos de risperidona, ziprasidona y haloperidol) parecen erigirse en los efectos secundarios peor tolerados por los pacientes.

En la siguiente fase del seguimiento (a partir de los 18 meses), nos encontramos con una acumulación de los casos de discontinuación debidos principalmente a la no adherencia y protagonizados por los grupos de aripiprazol (33.3%) y olanzapina (27.27%). En ambos grupos, este fue el principal motivo para la discontinuación del tratamiento a lo largo de todo el seguimiento. Este incremento en las discontinuaciones durante la segunda mitad



del seguimiento podría explicarse por una tendencia natural a la reducción de la aceptabilidad para con el tratamiento fruto de una larga exposición al mismo (J. A. Lieberman et al., 2005). En este sentido, convendría llevar a cabo mejoras en aspectos psicoeducativos así como alentar otras medidas profilácticas encaminadas a la mejora de la adherencia como el uso de las formulaciones inyectables de larga duración (Jann & Penzak, 2018; Taishiro Kishimoto et al., 2014) que podrían ser de interés para lidiar con estas pérdidas que parecen claramente evitables.

### **Eficacia:**

Nuestros pacientes experimentaron un significativo descenso en los valores totales de las escalas BPRS, SAPS, SANS y CGI durante el seguimiento a tres años. Estudios previos empleando el metaanálisis comparativo por parejas (Leucht et al., 2009) han mostrado que ciertos antipsicóticos de segunda generación (como la olanzapina, amisulprida o clozapina), son más eficaces que los antipsicóticos de primera generación. En nuestro estudio, los antipsicóticos de segunda generación (a excepción de la quetiapina), muestran claras ventajas en comparación con el haloperidol tanto en la comparación individual como grupal. Entre los antipsicóticos de segunda generación, a raíz de un metaanálisis en red llevado a cabo en los últimos años (Leucht et al., 2013) han llegado incluso a establecerse rankings de eficacia para el tratamiento de los síntomas psicóticos positivos. Curiosamente, en nuestros estudios a largo plazo, encontramos que, tras controlar por variables clínicas y sociodemográficas basales, la eficacia de aripiprazol y ziprasidona era superior a la de la olanzapina para el tratamiento de dichos síntomas psicóticos positivos, así como en cuanto a su capacidad para producir mejoría en la escala CGI a los tres años de seguimiento. En estudios previos a corto y medio plazo (3 meses y 1 año) en la misma muestra de pacientes, no se apreciaban estas diferencias al año de seguimiento (Crespo-Facorro et al., 2014; Crespo-Facorro et al., 2011); de manera que, estas diferencias clínicas parecen surgir a partir de ese punto. No obstante, pese a esa aparente menor eficacia, la olanzapina ofrece el mejor rendimiento global en el apartado de discontinuación a largo plazo debido a no/insuficiente eficacia. Esta peculiaridad podría explicarse por el hecho de que la mayoría de las discontinuaciones por ese motivo, aparecieron durante los seis primeros meses de seguimiento y que, como hemos señalado, no se apreciaron diferencias en términos de remisión o eficacia sobre los síntomas positivos durante el primer año de seguimiento salvo una tendencia estadística hacia la inferioridad en ese sentido para la quetiapina. En síntesis, parece que la optimización de la eficacia del tratamiento en esta

fase temprana resulta en un impacto determinante sobre el pronóstico de discontinuación a largo plazo. Así pues, esa bonanza en lo relativo a la evolución a largo plazo de los síntomas positivos (especialmente, en el grupo de aripiprazol; hasta ahora clasificado en un grupo de menor eficacia con respecto a olanzapina o risperidona en otros estudios), debería tenerse muy en cuenta a la hora de elegir un primer tratamiento antipsicótico tras un PEP.

En lo relativo a la clínica depresiva (con cierta frecuencia presente antes y durante el PEP y con mucha frecuencia emergente durante el seguimiento en este periodo crítico de la enfermedad), la quetiapina representa una opción de primera línea incluso en monoterapia en las psicosis afectivas (Lindström, Lindström, Nilsson, & Höistad, 2017), pero en varios estudios previos en psicosis no afectivas, no se apreciaron diferencias significativas entre los SGAs (incluyendo la quetiapina) en la reducción de la clínica depresiva a medio plazo (Kahn et al., 2008). Tampoco se apreciaron cambios notables entre los seis antipsicóticos de este estudio en lo relativo a la sintomatología negativa (tampoco en los análisis por protocolo, que no generaron diferencias añadidas al análisis descrito).

### **Efectos secundarios y tratamientos concomitantes:**

Las diferencias directas en la emergencia de síntomas parkinsonianos entre los distintos antipsicóticos de este trabajo pueden resultar de interés clínico. Un elevado porcentaje de síntomas extrapiramidales se identificaron entre los pacientes tratados con haloperidol y risperidona. En cambio, la acatisia, tal y como se recogió en estudios previos de nuestro grupo (Juncal-Ruiz et al., 2017) representó un quebradero de cabeza entre los grupos de aripiprazol y ziprasidona. Esta circunstancia podría explicar, al menos parcialmente, el por qué los pacientes tratados inicialmente con estos dos últimos fármacos precisaron con más frecuencia del uso de hipnóticos, benzodiacepinas y anticolinérgicos.

En consonancia con estudios previos (Lee, Park, Patkar, & Pae, 2011; Vázquez-Bourgon et al., 2018), no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de ganancia ponderal entre los distintos tratamientos (excepto en la comparativa directa entre olanzapina y ziprasidona), sino, eso sí, una tendencia del conjunto hacia la ganancia ponderal. Los análisis por intención de tratar revelaron, asimismo, que más del 70% de los pacientes inicialmente tratados con olanzapina presentaron una tendencia hacia una rápida ganancia ponderal en los primeros meses de tratamiento. Esta característica debe ser tenida muy en

cuenta como una posible limitación para su empleo como tratamiento de primera línea dada su contribución a un aumento notable del riesgo metabólico (Smith et al., 2008).

Es destacable que en este trabajo la discontinuación del tratamiento por efectos secundarios graves o no tolerables fue la principal causa para la discontinuación del tratamiento, pero se mantuvo pese a todo, como una cifra relativamente baja (23.14 %). No obstante, en el caso de ziprasidona y haloperidol constituyó la principal causa para la discontinuación.

Por su parte la somnolencia/sedación constituyó el efecto secundario notificado con más frecuencia como motivo de discontinuación entre los pacientes tratados con ziprasidona ( $n = 8$ ; 34.7%) y haloperidol pese a las bajas dosis relativas previas a la discontinuación en ambos casos (58.5 mg [SD = 34.3] y 1.8 mg [SD = 1.2], respectivamente). En el particular de la risperidona, distinguimos dos patrones para la discontinuación mediada por efectos secundarios; durante la fase aguda la mayoría de las quejas se enfocaron hacia la somnolencia y los síntomas extrapiramidales, mientras que, durante la segunda mitad del seguimiento, las discontinuaciones por efectos secundarios tenían que ver con la afectación de estos sobre la esfera sexual o sobre la ganancia ponderal.

Los pacientes de los grupos de olanzapina y quetiapina mostraron las menores tasas de efectos secundarios y de discontinuación por este motivo (a tener en cuenta en el caso de quetiapina las altas y precoces tasas de discontinuación por efectos secundarios). Sin embargo, ambos se vinculan con una mayor incidencia de deterioro metabólico (Davy et al., 2016) y mayor riesgo de problemas de salud (Vanasse et al., 2016). Por tanto, su empleo como tratamientos de primera línea debe ser considerado de forma cautelosa, y parece poco recomendable a menos que se tomen medidas específicas (en el caso de la olanzapina, se comercializan fármacos en que la olanzapina se asocia a metformina, lo cual, ofrece una cierta evidencia sobre una limitación de la ganancia ponderal). Los análisis por protocolo replicaron los resultados para la ganancia ponderal, mostrando una tendencia hacia una ganancia ponderal estadísticamente significativa en el grupo de la olanzapina que es coherente con los amplios datos al respecto disponibles en la literatura.

Tanto la sialorrea como la disfunción eyaculatoria presentaron resultados modestos en su magnitud, pero de significación estadística en los análisis por protocolo, pero no se apreciaron diferencias significativas en la comparativa directa entre los distintos grupos de tratamiento.

## 8.LIMITACIONES:

- Al tratarse de sendos estudios basados en ensayos clínicos aleatorizados con una orientación eminentemente clínica, tanto los pacientes como los evaluadores no se encontraban cegados para los tratamientos de los estudios. El conocimiento sobre los tratamientos empleados podría haber sesgado involuntariamente alguno de los resultados. Por otro lado, al tratarse de un estudio libre de financiación por parte de la industria, el riesgo de evaluaciones sistemáticamente sesgadas favoreciendo a determinados tratamientos es sumamente limitado.
- Las dosis medias de quetiapina empleadas en estos estudios podrían considerarse bajas para el abordaje de un PEP. Sin embargo, algunos estudios controlados han confirmado a las claras que el rango de dosis terapéuticas recogidas en ficha técnica debería ser apropiada para esta práctica (Johnsen, Kroken, Wentzel-Larsen, & Jørgensen, 2010). Así pues, la elección de la dosis de tratamiento respondió a criterios clínicos atendiendo a la respuesta al tratamiento y a la aparición de efectos secundarios y siempre dentro del rango recogido en ficha técnica y definido en la sección de metodología de esta tesis doctoral.
- La recogida de datos sobre la adherencia al tratamiento se llevó a cabo a través de los testimonios e informes de observadores cercanos (familiares, trabajadoras sociales, enfermera, psicólogo, psiquiatra), pero no se llevaron a cabo niveles sanguíneos de antipsicóticos. Este hecho podría haber tenido un impacto en la precisión de los resultados de discontinuación vinculados a la no adherencia terapéutica.

## 9.CONCLUSIONES:

### Primer estudio:

- Los pacientes bajo tratamiento con quetiapina tenían más probabilidades de discontinuar el tratamiento tras un PEP como consecuencia de no eficacia o insuficiente eficacia tanto a corto como a medio plazo en comparación con los pacientes inicialmente asignados a aripiprazol y ziprasidona.
- Los pacientes inicialmente asignados al tratamiento con ziprasidona presentaron mayor tendencia a la discontinuación subordinada a la presencia de efectos secundarios persistentes a medio plazo.
- La mayoría de los pacientes del grupo de aripiprazol (el grupo con mayor y más prolongada supervivencia libre de discontinuación) que discontinuó el tratamiento lo hizo en la última fase del seguimiento (en el último año y medio) y la mayoría como consecuencia de no adherencia al tratamiento.

### Segundo estudio:

- En el análisis comparativo global de efectividad para el tratamiento del PEP de los seis antipsicóticos incluidos en este estudio, se identificaron patrones de discontinuación específicos para cada antipsicótico y fase del seguimiento.
- Se apreció una mayor probabilidad al cese del tratamiento por no eficacia o insuficiente eficacia durante los seis primeros meses de seguimiento. La quetiapina ofreció el mayor riesgo debido a ese motivo y en esa fase del seguimiento.
- Entre el segundo y el tercer semestre de seguimiento, la presencia de efectos secundarios fue referida como la causa fundamental para la discontinuación. Ziprasidona, haloperidol y, en menor medida risperidona sufrieron el mayor impacto de discontinuación en esta fase.
- En la segunda mitad del seguimiento de tres años, la causa fundamental de abandono del tratamiento fue la no adherencia al mismo. Aripiprazol y olanzapina experimentaron las mayores pérdidas en esta fase y por este motivo.
- Se apreciaron dos grupos de tratamiento de acuerdo con su rendimiento clínico: olanzapina, risperidona y aripiprazol presentaron una clara ventaja para el abordaje de primera línea del PEP en términos de efectividad con respecto al grupo integrado por ziprasidona, haloperidol y quetiapina.

### **Conclusiones generales:**

- La delimitación de riesgos y beneficios específicos de cada tratamiento antipsicótico, así como la definición de patrones específicos de discontinuación representan una oportunidad para guiar la elección óptima del tratamiento inicial en el PEP y el diseño de estrategias concretas que permitan aspirar a una evolución adecuada fundamentada en los distintos riesgos que acontecen en las distintas etapas del seguimiento y la manera en que estos se manifiestan con cada tipo de tratamiento concreto.
- Garantizar una adecuada adherencia al tratamiento antipsicótico efectivo es un desafío prioritario en el abordaje de un PEP para modificar el curso de la enfermedad. Una pobre adherencia es, además, como hemos observado en nuestros estudios, la razón fundamental para la discontinuación de aquellos tratamientos que se han probado más efectivos en su labor modificadora del curso de la enfermedad.



## 10. BIBLIOGRAFÍA:

- Addington, D., Addington, J., & Maticka-Tyndale, E. (1993). Assessing depression in schizophrenia: The Calgary depression scale. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 163, pp. 39–44).
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., ... Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 139(1–3), 116–128.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>
- Andreasen, N. (1984). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *The University of Iowa*, 1–2.
- Andreasen, N. C. (1989). Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *British Journal of Psychiatry*, 155(NOV. SUPPL. 7), 53–58.
- Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Otero, S., ... Desco, M. (2012). Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.150>
- Asmal, L., Flegar, S. J., Wang, J., Rummel-Kluge, C., Komossa, K., & Leucht, S. (2013). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006625.pub3>
- Avila, M. T., Sherr, J., Valentine, L. E., Blaxton, T. A., & Thaker, G. K. (2003). Neurodevelopmental Interactions Conferring Risk for Schizophrenia: A Study of Dermatoglyphic Markers in Patients and Relatives. *Schizophrenia Bulletin*.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007031>
- Ayesa-Arriola, R., Ortiz-García de la Foz, V., Martínez-García, O., Setién-Suero, E., Ramírez, M. L., Suárez-Pinilla, P., ... Crespo-Facorro, B. (2019). Dissecting the functional outcomes of first episode schizophrenia spectrum disorders: a 10-year follow-up study in the PAFIP cohort. *Psychological Medicine*.  
<https://doi.org/10.1017/s0033291719003179>



- Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Belzunces, À. A., Contreras, F., van Haren, N. E. M., & Crespo-Facorro, B. (2018). Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophrenia Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.006>
- Baldwin, P., Browne, D., Scully, P. J., Quinn, J. F., Morgan, M. G., Kinsella, A., ... Waddington, J. L. (2005). Epidemiology of first-episode psychosis: Illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi025>
- Barkus, E., Stirling, J., Hopkins, R., & Lewis, S. (2006). The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum. *Schizophrenia Bulletin*.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbj037>
- Barnes, T. R. E. (1989). A rating scale for drug-induced akathisia. *British Journal of Psychiatry*, 154(MAY), 672–676. <https://doi.org/10.1192/bjp.154.5.672>
- Beaulieu, J.M., Espinoza, S., & Gainetdinov, R.R. (2015). Dopamine receptors - IUPHAR review 13. *British Journal of Pharmacology*.
- Bebbington, P. (2001). The World Health Report 2001. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s001270170010>
- Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Ruiz, J. S., Cuesta, M. J., Llerena, A., ... Cabrera, B. (2013). Assessing clinical and functional outcomes in a gene–environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*.  
<https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2012.11.001>
- Boos, H. B. M., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., & Kahn, R. S. (2007). Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.297>
- Bristow, L. J., Kramer, M. S., Kulagowski, J., Patel, S., Ragan, C. I., & Seabrook, G. R. (1997). Schizophrenia and L-745, 870, a novel dopamine D4 receptor antagonist. *Trends in Pharmacological Sciences*. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)90618-0](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)90618-0)
- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., ... Keller, W. (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 71–93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp116>
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>

- Caseiro, O., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-García, O., Pelayo-Terán, J. M., Tabares-Seisdedos, R., ... Crespo-Facorro, B. (2012). Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(8), 1099–1105.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.05.001>
- Cassidy, C. M., Van Snellenberg, J. X., Benavides, C., Slifstein, M., Wang, Z., Moore, H., ... Horga, G. (2016). Dynamic connectivity between brain networks supports working memory: Relationships to dopamine release and schizophrenia. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3296-15.2016>
- Chesney, E., Goodwin, G. M., & Fazel, S. (2014). Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: A meta-review. *World Psychiatry*, 13(2), 153–160.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20128>
- Cohen, S. M., Tsien, R. W., Goff, D. C., & Halassa, M. M. (2015). The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 167(1–3), 98–107.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.026>
- Compton, M. T., Bollini, A. M., McKenzie Mack, L. T., Kryda, A. D., Rutland, J., Weiss, P. S., ... Walker, E. F. (2007). Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.002>
- Correll, C. U., Rubio, J. M., & Kane, J. M. (2018). What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20516>
- Crespo-Facorro, B., Ortiz-García De La Foz, V., Mata, I., Ayesa-Arriola, R., Suárez-Pinilla, P., Valdizan, E. M., ... Pérez-Iglesias, R. (2014). Treatment of first-episode non-affective psychosis: A randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology*, 231(2), 357–366.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3241-3>
- Crespo-Facorro, B., Pelayo-Terán, J. M., & Mayoral-van Son, J. (2016). Current Data on and Clinical Insights into the Treatment of First Episode Nonaffective Psychosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy*, 5(2), 105–130.  
<https://doi.org/10.1007/s40120-016-0050-8>

- Crespo-facorro, B., Pérez-iglesias, R., Mata, I., Caseiro, O., Martínez-garcia, O., Pardo, G., ... Vázquez-barquero, J. L. (2011). Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis . A randomized , controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol , risperidone and olanzapine. *Journal of Psychiatric Research*, 45(6), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.002>
- Crespo-Facorro, B., Pérez-Iglesias, R., Mata, I., Martínez-Garcia, O., Ortiz, V., Pelayo-Terán, J. M., ... Vazquez-Barquero, J. L. (2012). Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: Results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology*, 219(1), 225–233. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2392-3>
- Davy, V., U., C. C., Britta, G., Michel, P., Marc, D. H., B., W. P., ... Brendon, S. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*, 15(2), 166–174. <https://doi.org/10.1002/wps.20309>
- Demjaha, A., Lappin, J. M., Stahl, D., Patel, M. X., MacCabe, J. H., Howes, O. D., ... Murray, R. M. (2017). Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychological Medicine*, 47(11), 1981–1989. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000435>
- Doyle, B. B. (2015). Stahl's Essential Psychopharmacology. *The Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.14bk09672>
- Drake, R. E., Xie, H., Bond, G. R., McHugo, G. J., & Caton, C. L. M. (2013). Early psychosis and employment. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.012>
- Emsley, R. (2017). Discontinuing antipsychotic treatment after a first-episode of psychosis: Who, when and how? *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.047>
- Emsley, R., Chiliza, B., & Asmal, L. (2013). The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 148(1–3), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.016>
- Evensen, S., Wisløff, T., Lystad, J. U., Bull, H., Ueland, T., & Falkum, E. (2016). Prevalence, employment rate, and cost of schizophrenia in a high-income welfare society: A population-based study using comprehensive health and welfare registers. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv141>
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn187>

- Gaebel, W., Riesbeck, M., Wölwer, W., Klimke, A., Eickhoff, M., von Wilmsdorff, M., ... Möller, H.-J. (2011). Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(2), 205–218.  
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05459yel>
- Girgis, R. R., Slifstein, M., D'Souza, D., Lee, Y., Periclou, A., Ghahramani, P., ... Rakhit, A. (2016). Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4382-y>
- Goff, D. C., Falkai, P., Fleischhacker, W. W., Girgis, R. R., Kahn, R. M., Uchida, H., ... Lieberman, J. A. (2017). The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 174(9), 840–849.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091016>
- Gómez-Revuelta, M., Pelayo-Terán, J. M., Juncal-Ruiz, M., Ortiz-García de la Foz, V., Vázquez-Bourgon, J., González-Pinto, A., & Crespo-Facorro, B. (2018). Long-Term Antipsychotic Effectiveness in First Episode of Psychosis: A 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trial Comparing Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21, 1090–1101.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy082>
- Gómez-Revuelta, M., Pelayo-Terán, J. M., Juncal-Ruiz, M., Vázquez-Bourgon, J., Suárez-Pinilla, P., Romero-Jiménez, R., ... Crespo-Facorro, B. (2020). Antipsychotic Treatment Effectiveness in First Episode of Psychosis: PAFIP 3-Year Follow-Up Randomized Clinical Trials Comparing Haloperidol, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Ziprasidone. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa004>
- Gore, F. M., Bloem, P. J. N., Patton, G. C., Ferguson, J., Joseph, V., Coffey, C., ... Mathers, C. D. (2011). Global burden of disease in young people aged 10-24 years: A systematic analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)
- Gotzsche, P. C., Young, A. H., & Crace, J. (2015). Does long term use of psychiatric drugs cause more harm than good? *Bmj*, 350(may12 7), h2435–h2435.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.h2435>
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3708>

- Gurevich, E. V., & Joyce, J. N. (1999). Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00066-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00066-9)
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised*. ECDEU Assessment Manual.
- Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001558>
- Healey, K. M., Penn, D. L., Perkins, D., Woods, S. W., Keefe, R. S. E., & Addington, J. (2017). Latent Profile Analysis and Conversion to Psychosis: Characterizing Subgroups to Enhance Risk Prediction. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx080>
- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., ... Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.039>
- Heckman, P. R. A., Blokland, A., Bollen, E. P. P., & Prickaerts, J. (2018). Phosphodiesterase inhibition and modulation of corticostriatal and hippocampal circuits: Clinical overview and translational considerations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.007>
- Ho, B. C., Wassink, T. H., Ziebell, S., & Andreasen, N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.021>
- Honer, W. G., Procyshyn, R. M., Chen, E. Y. H., MacEwan, G. W., & Barr, A. M. (2009). A translational research approach to poor treatment response in patients with schizophrenia: clozapine-antipsychotic polypharmacy. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 34(6), 433–442.
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment: Meta-analysis of imaging studies. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>

- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677–1687.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Jann, M. W., & Penzak, S. R. (2018). Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents. *CNS Drugs*.  
<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0508-6>
- Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., Rogdaki, M., Hathway, P., Natesan, S., ... Howes, O. D. (2019). The Effects of Antipsychotic Treatment on Presynaptic Dopamine Synthesis Capacity in First-Episode Psychosis: A Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.07.003>
- Johnsen, E., Kroken, R. A., Wentzel-Larsen, T., & Jørgensen, H. A. (2010). Effectiveness of second-generation antipsychotics: A naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry*, 10.  
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-26>
- Juncal-Ruiz, M., Ramirez-Bonilla, M., Gomez-Arnau, J., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Suarez-Pinilla, P., Martinez-Garcia, O., ... Crespo-Facorro, B. (2017). Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology*, 234(17), 2563–2570. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4646-1>
- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2019). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, (March), 107704.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., Davidson, M., Vergouwe, Y., Keet, I. P., ... Grobbee, D. E. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371(9618), 1085–1097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60486-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9)
- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., ... Jones, P. B. (2012). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031660>

- Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.143>
- Kishimoto, Taishiro, Hagi, K., Nitta, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2019). Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*, 18(2), 208–224. <https://doi.org/10.1002/wps.20632>
- Kishimoto, Taishiro, Robenzadeh, A., Leucht, C., Leucht, S., Watanabe, K., Mimura, M., ... Correll, C. U. (2014). Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 192–213. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs150>
- Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C., Krystal, J. H., Cheng, H., Goldman, R., & Loebel, A. (2020). A non-d2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>
- Kokkinou, M., Ashok, A. H., & Howes, O. D. (2018). The effects of ketamine on dopaminergic function: Meta-Analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.190>
- Lako, I. M., Van Den Heuvel, E. R., Knegtering, H., Bruggeman, R., & Taxis, K. (2013). Estimating dopamine d2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(5), 675–681. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182983ffa>
- Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *The British Journal of Psychiatry*, bjp.bp.117.201475. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
- Lappin, J. M., Heslin, M., Lomas, B., Jones, P. B., Doody, G. A., Reininghaus, U. A., ... Morgan, C. (2018). Early sustained recovery following first episode psychosis: Evidence from the AESOP10 follow-up study. *Schizophrenia Research*, 0–4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.014>

- Lee, S. Y., Park, M. H., Patkar, A. A., & Pae, C. U. (2011). A retrospective comparison of BMI changes and the potential risk factors among schizophrenic inpatients treated with aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 490–496.  
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.003>
- Leo, D., Mus, L., Espinoza, S., Hoener, M. C., Sotnikova, T. D., & Gainetdinov, R. R. (2014). Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: Role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.007>
- Leucht, S., Barnes, T. R. E., Kissling, W., Engel, R. R., Correll, C., & Kane, J. M. (2003). Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.7.1209>
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., ... Davis, J. M. (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030368>
- Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9831), 2063–2071.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6)
- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., ... Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1038/tp.2012.15>
- Leweke, F. Markus, Giuffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B. M., Kranaster, L., ... Piomelli, D. (2007). Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: Impact of cannabis use. *Schizophrenia Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.025>
- Lewis, S. W., & Murray, R. M. (1987). Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*.  
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(87\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(87)90088-4)



- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic disorders. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 270–280. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1801490>
- Lieberman, J. A., Small, S. A., & Girgis, R. R. (2019). Early detection and preventive intervention in schizophrenia: From fantasy to reality. *American Journal of Psychiatry*, 176(10), 794–810. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080865>
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J., Swartz, M. S., Rosenheck, R., Perkins, D. O., ... Hsiao, J. K. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353(12), 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1415160>
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., ... Borenstein, M. (1993). Time Course and Biologic Correlates of Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170047006>
- Lindström, L., Lindström, E., Nilsson, M., & Höistad, M. (2017). Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder – A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 213, 138–150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.012>
- Lingjærde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
- Lisman, J. E., Coyle, J. T., Green, R. W., Javitt, D. C., Benes, F. M., Heckers, S., & Grace, A. A. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.005>
- Lodge, D. J., & Grace, A. A. (2007). Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2847-07.2007>
- Lowe, D. J. E., Sasiadek, J. D., Coles, A. S., & George, T. P. (2019). Cannabis and mental illness: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7>
- Marcelis, M., Suckling, J., Hofman, P., Woodruff, P., Bullmore, E., & van Os, J. (2006). Evidence that brain tissue volumes are associated with HVA reactivity to metabolic stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.001>

- Martinuzzi, E., Barbosa, S., Daoudlarian, D., Bel Haj Ali, W., Gilet, C., Fillatre, L., ... Glaichenhaus, N. (2019). Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study. *Translational Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0366-5>
- Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment: A review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4>
- Mayoral-Van Son, J., Ortiz-García de la Foz, V, Martínez, O., Moreno, T., Parrilla-Escobar, M., Valdizán, EM., Crespo-Facorro, B. (2017). Clinical and functional outcome after antipsychotic discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis patients: A 3 year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry* 77(4), 492-506. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00406-017-0824-8>
- Mayoral-van Son, J., Juncal-Ruiz, M., Ortiz-García de la Foz, V., Cantarero-Prieto, D., Blázquez-Fernández, C., Paz-Zulueta, M., ... Crespo-Facorro, B. (2019). Understanding the direct and indirect costs of a first episode of psychosis program: Insights from PAFIP of Cantabria, Spain, during the first year of intervention. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12752>
- McCutcheon, R. A., Krystal, J. H., & Howes, O. D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20693>
- McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., & Howes, O. D. (2018). Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: A meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx180>
- McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Perkins, D. O., Hamer, R. M., Gu, H., Lazarus, A., ... Strakowski, S. D. (2007). Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*, 164(7), 1050–1060.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.164.7.1050>
- McGorry, P. (2011). Transition to adulthood: The critical period for pre-emptive, disease-modifying care for schizophrenia and related disorders. *Schizophrenia Bulletin*.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr027>

- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., ... Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>
- Menezes, N. M., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007951>
- Millan, M. J. (2013). An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.11.015>
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., ... Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 485–515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Moncrieff, J. (2015). Antipsychotic Maintenance Treatment: Time to Rethink? *PLoS Medicine*, 12(8), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001861>
- Murray, R. M., Bhavsar, V., Tripoli, G., & Howes, O. (2017). 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 43(6), 1190–1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>
- Murray, R. M., Quattrone, D., Natesan, S., Van Os, J., Nordentoft, M., Howes, O., ... Taylor, D. (2016). Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics. *British Journal of Psychiatry*, 209(5), 361–365. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116182683>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10(3), 799–812. <https://doi.org/doi:10.2466/pr0.1962.10.3.799>

- Pardo-de-santayana, G., Vázquez-bourgon, J., Gómez-revuelta, M., Ayesa-arriola, R., De, V. O., Crespo-facorro, B., & Pelayo-terán, J. M. (2020). Duration of active psychosis during early phases of the illness and functional outcome : The PAFIP 10-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, (xxxx).  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.009>
- Pelayo-Terán, José M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M. L., González-Blanch, C., Martínez-García, O., Pardo-García, G., ... Crespo-Facorro, B. (2008). Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: Insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 2(3), 178–187.  
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00074.x>
- Pelayo-Terán, José María, Gajardo-Galán, V., Gómez-Revuelta, M., Ortiz-García de la Foz, V., Ayesa-Arriola, R., Tabarés-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2018). Duration of active psychosis and functional outcomes in first-episode non-affective psychosis. *European Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.03.003>
- Pelayo-Terán, José María, Gajardo Galán, V. G., de la Ortiz-García de la Foz, V., Martínez-García, O., Tabarés-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2017). Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(4), 315–323.  
<https://doi.org/10.1007/s00406-016-0740-3>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., ... Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Perry, W., Minassian, A., Lopez, B., Maron, L., & Lincoln, A. (2007). Sensorimotor Gating Deficits in Adults with Autism. *Biological Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.025>
- Rao, N., Northoff, G., Tagore, A., Rusjan, P., Kenk, M., Wilson, A., ... Mizrahi, R. (2019). Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task: A [11C]FLB 457 positron emission tomography study. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby076>

- Redden, L., Rendenbach-Mueller, B., Abi-Saab, W. M., Katz, D. A., Goenjian, A., Robieson, W. Z., ... Saltarelli, M. D. (2011). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist ABT-925 in patients with acute schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.  
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820e4818>
- Revel, F. G., Moreau, J. L., Gainetdinov, R. R., Bradaia, A., Sotnikova, T. D., Mory, R., ... Hoener, M. C. (2011). TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1103029108>
- Robinson, D. G., Schooler, N. R., John, M., Correll, C. U., Marcy, P., Addington, J., ... Kane, J. M. (2015). Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(3), 237–248.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101355>
- Rund, B. R., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., Hegelstad, W. T. V., Joa, I., ... Friis, S. (2016). Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 87–95.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv083>
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
- Samara, M. T., Leucht, C., Leeflang, M. M., Anghelescu, I.-G., Chung, Y.-C., Crespo-Facorro, B., ... Leucht, S. (2015). Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *American Journal of Psychiatry*, 172(7), 617–629.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101329>
- Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., ... McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Senthil, G., Dutka, T., Bingaman, L., & Lehner, T. (2017). Genomic resources for the study of neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.29>

- Simpson, G. M., & Angus, J. W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 212, 11–19.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
- Slifstein, M., van de Giessen, E., Van Snellenberg, J., Thompson, J. L., Narendran, R., Gil, R., ... Abi-Dargham, A. (2015). Deficits in Prefrontal Cortical and Extrastriatal Dopamine Release in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2414>
- Smith, R. C., Leucht, S., & Davis, J. M. (2019). Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology*, 236(2), 545–559. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5133-z>
- Stahl, S. M. (2017). Dazzled by the dominions of dopamine: Clinical roles of D3, D2, and D1 receptors. *CNS Spectrums*, 22(4), 305–311.  
<https://doi.org/10.1017/S1092852917000426>
- Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23(3), 187–191. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>
- Stenkrona, P., Matheson, G. J., Halldin, C., Cervenka, S., & Farde, L. (2019). D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naive psychosis patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*.  
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz017>
- Stone, J. M., Davis, J. M., Leucht, S., & Pilowsky, L. S. (2009). Cortical Dopamine D2D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs-an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn009>
- Svensson, K., Carlsson, A., Huff, R. M., Kling-Petersen, T., & Waters, N. (1994). Behavioral and neurochemical data suggest functional differences between dopamine D2 and D3 receptors. *European Journal of Pharmacology*.  
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90718-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(94)90718-8)
- Tamminga, C. A., Pearlson, G., Keshavan, M., Sweeney, J., Clementz, B., & Thaker, G. (2014). Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: Outcomes across the psychosis continuum. *Schizophrenia Bulletin*.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt179>
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ... Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>

- Tauscher, J., Agrid, O., Verhoeff, N.P., Wilson, A.A., HAule, S., Remington, G., Zipursky, R.B., Kapur, S. (2004). Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors, with clozapine: Differentiation from other atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry* 161(9), 1620-25
- Thien, K., Bowtell, M., Eaton, S., Bardell-Williams, M., Downey, L., Ratheesh, A., ... O'Donoghue, B. (2018). Clozapine use in early psychosis. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.054>
- Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., ... Taipale, H. (2017). Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 686–693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>
- Tordesillas-Gutierrez, D., Koutsouleris, N., Roiz-Santiañez, R., Meisenzahl, E., Ayesa-Arriola, R., Marco de Lucas, E., ... Crespo-Facorro, B. (2015). Grey matter volume differences in non-affective psychosis and the effects of age of onset on grey matter volumes: A voxelwise study. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.032>
- Uchida, H., Takeuchi, H., Graff-Guerrero, A., Suzuki, T., Watanabe, K., & Mamo, D. C. (2011). Predicting dopamine D2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: A systematic review and pooled analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218d339>
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, 374(9690), 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Vanasse, A., Blais, L., Courteau, J., Cohen, A. A., Roberge, P., Larouche, A., ... Delorme, A. (2016). Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(5), 374–384. <https://doi.org/10.1111/acps.12621>
- Vázquez-Bourgon, J., Pérez-Iglesias, R., Ortiz-García de la Foz, V., Suárez Pinilla, P., Díaz Martínez, Á., & Crespo-Facorro, B. (2018). Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: a pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis. *Psychopharmacology*, 235(1), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4763-x>
- Wang, C., Shi, W., Huang, C., Zhu, J., Huang, W., & Chen, G. (2017). The efficacy , acceptability , and safety of five atypical antipsychotics in patients with first - episode drug - naïve schizophrenia : a randomized comparative trial. *Annals of General Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0170-2>

- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: A meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 913. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(11), 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Zhu, Y., Krause, M., Huhn, M., Rothe, P., Schneider-Thoma, J., Chaimani, A., ... Leucht, S. (2017). Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The Lancet Psychiatry*, 4(9), 694–705. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5)
- Zhu, Y., Li, C., Huhn, M., Rothe, P., Krause, M., Bighelli, I., ... Leucht, S. (2017). How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011>
- Zipursky, R. B., & Agid, O. (2015). Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry*, 14(1), 94–96. <https://doi.org/10.1002/wps.20194>
- Zipursky, R. B., Menezes, N. M., & Streiner, D. L. (2014). Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Research*, 152(2–3), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.001>



## **11.LÍNEA DE INVESTIGACIÓN ACTUAL:**

Con el fin de completar los hallazgos de esta tesis, nos encontramos elaborando otros estudios de corte clínico con la muestra de pacientes de nuestro programa de primeros episodios de psicosis. Por un lado, un ensayo clínico comparativo de efectividad entre aripiprazol y risperidona a un año recogiendo a los pacientes de la tercera fase del programa PAFIP (2011-2019). Asimismo, nos encontramos diseñando un estudio para la evaluación de las variaciones en la respuesta clínica al tratamiento a lo largo del tiempo.